

Aus dem Institut für Allgemeinmedizin
der Universitätsmedizin Rostock
Direktor: Prof. Dr. med. Attila Altiner

Interventionen zur Optimierung von Antibiotikaverordnungen bei akuten
Atemwegsinfektionen in der Primärversorgung:
Die Bedeutung der kontinuierlichen Evidenzneubewertung

Eine systematische Literaturübersichtsarbeit

Inauguraldissertation
zur
Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin
der Universitätsmedizin Rostock

vorgelegt von
Anna Kathrin Köchling
geboren am 24.01.1986 in Kiel
aus Rostock

Rostock 2018

Dekan: Prof. Dr. med. univ. Emil C. Reisinger

Gutachter:

Prof. Dr. Attila Altiner, Institut für Allgemeinmedizin, Universitätsmedizin Rostock

Prof. Dr. Dr. Andreas Podbielski, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Virologie und Hygiene

Prof. Dr. Eva Hummers, Institut für Allgemeinmedizin, Universitätsmedizin Göttingen

Jahr der Einreichung: 2018

Jahr der Verteidigung: 2019

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	7
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	7
TABELLENVERZEICHNIS.....	8
ABSTRACT	9
1 EINLEITUNG	10
1.1 ENTSTEHUNGSHINTERGRUND DER EVIDENZBASierten MEDIZIN	10
1.2 METHODIK DER EVIDENZBASierten MEDIZIN.....	11
1.3 DIE ROLLE DER PATIENTIN IN DER KLINISCHEN ENTSCHEIDUNGSFINDUNG	12
1.4 KRITIK AN DER EVIDENZBASierten MEDIZIN.....	13
1.5 DAS SYSTEMATISCHE REVIEW ALS WESENTLICHE SÄULE DER EVIDENZBASierten MEDIZIN.....	15
1.6 AKUTE ATEMWEGSINFEKTIONEN UND INTERVENTIONEN ZUR OPTIMIERUNG DER VERORDNUNG VON ANTIBIOTIKA	16
1.6.1 Interventionen mit dem Konzept der Wissensvermittlung	17
1.6.2 Strategie des abwartenden Verschreibens	17
1.6.3 Öffentlichkeitswirksame Kampagnen.....	18
1.6.4 Finanzielle Anreize und gesundheitspolitische Ansätze.....	18
1.6.5 Entscheidungs- und Erinnerungshilfen	18
1.6.6 PatientInnen-zentrierte Interventionen	19
1.7 ERGEBNISSE DER SYSTEMATISCHEN ÜBERSICHTSARBEIT VON ARNOLD UND STRAUS	19
1.8 ERGEBNISSE WEITERER SYSTEMATISCHER ÜBERSICHTSARBEITEN	20
1.9 NOTWENDIGKEIT DER EVIDENZNEUBEWERTUNG	20
1.10 EINTEILUNG UND ÄTIOLOGIE DER AKUTEN ATEMWEGSINFEKTIONEN	22
1.11 BEDEUTUNG DER AKUTEN ATEMWEGSINFEKTION IN DER PRIMÄRVERSORGUNG	23
1.12 GRÜNDE FÜR DAS INADÄQUATE VERORDNEN VON ANTIBIOTIKA BEI AKUTEN ATEMWEGSINFEKTIONEN ...	25
2 METHODE UND MATERIAL.....	27

2.1	LITERATUR ZUR ERSTELLUNG EINER SYSTEMATISCHEN ÜBERSICHTSARBEIT	27
2.2	ALLGEMEINES ZUM AUFBAU EINER SYSTEMATISCHEN ÜBERSICHTSARBEIT.....	27
2.2.1	<i>Fragestellung und Festlegung der Ein- und Ausschlusskriterien.....</i>	27
2.2.2	<i>Literaturrecherche/Suchstrategie.....</i>	28
2.2.3	<i>Studienselektion.....</i>	28
2.2.4	<i>Qualitative Bewertung der eingeschlossenen Studien.....</i>	29
2.2.5	<i>Datenextraktion und Datenanalyse.....</i>	29
2.2.6	<i>Strukturierte Zusammenfassung der Ergebnisse.....</i>	29
2.3	EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN	30
2.4	DATENBANKEN.....	31
2.5	SUCHTERM	32
2.6	STUDIENSELEKTION	33
2.7	DATENEXTRAKTION UND DATENAUFBEREITUNG.....	35
2.8	RELEVANTE KENNGRÖßEN.....	36
2.9	BESONDERE BERECHNUNGEN FÜR STUDIEN MIT BASELINE- UND POSTINTERVENTIONS DATEN.....	37
2.9.1	<i>Differenz von Differenzen</i>	38
2.10	QUALITÄTSBEWERTUNG DER EINGESCHLOSSENEN STUDIEN.....	39
2.11	DARSTELLUNG DES INTERVENTIONSEFFEKTS	41
3	ERGEBNISSE	43
3.1	BESCHREIBUNG DER EINGESCHLOSSENEN STUDIEN	43
3.2	PRIMÄRE STUDIENENDPUNKTE.....	43
3.3	SEKUNDÄRE STUDIENENDPUNKTE.....	44
3.3.1	<i>Unterschiede bei patientenbezogenen sekundären Endpunkten</i>	45
3.3.2	<i>Unterschiede bei diagnosebezogenen sekundären Endpunkten</i>	45
3.3.3	<i>Unterschiede bei arztbezogenen sekundären Endpunkten</i>	45
3.4	BEWERTUNG DER METHODISCHEN STUDIENQUALITÄT.....	49

3.4.1	<i>Bewertung des Risikos für Bias in den eingeschlossenen Studien</i>	49
3.4.2	<i>Vergleich des Risikos für Bias zwischen den eingeschlossenen Studien</i>	51
3.5	BESCHREIBUNG DER TEILNEHMENDEN PATIENTINNEN	53
3.6	BESCHREIBUNG DER TEILNEHMENDEN ÄRZTINNEN	53
3.7	BESCHREIBUNG DER INTERVENTIONEN	53
3.7.1	<i>Multifacettierte Interventionen</i>	53
3.7.2	<i>ÄrztInnen-zentrierte Interventionen</i>	54
3.7.3	<i>PatientInnen-zentrierte Interventionen</i>	55
3.7.4	<i>Diagnose-zentrierte Interventionen</i>	55
3.8	EFFEKT DER INTERVENTION AUF DIE ANTIBIOTIKAVERORDNUNGSRATEN BEI AKUTEN ATEMWEGSINFEKTIONEN	57
3.8.1	<i>Studien mit Prä- und Postinterventionsdaten</i>	57
3.8.2	<i>Studien mit Postinterventionsdaten</i>	58
3.8.3	<i>Effekte von Interventionen mit einem Interventionselement</i>	61
3.8.4	<i>Effekte von multifacettierten Interventionen</i>	63
3.8.5	<i>Klinische Relevanz der Interventionseffekte</i>	65
4	DISKUSSION	68
4.1	ZUSAMMENFASSUNG DER HAUPTERGEBNISSE	68
4.2	DISKUSSION DER ERGEBNISSE IM HINBLICK AUF EXISTIERENDE LITERATUR	70
4.3	STÄRKEN UND SCHWÄCHEN	71
4.4	BEDEUTUNG FÜR DIE PRAXIS	73
4.5	OFFENE FRAGEN FÜR DIE FORSCHUNG	75
4.6	BEDEUTUNG DER EVIDENZNEUBEWERTUNG	77
5	ANHANG	80
6	THESENPAPIER	99
7	SELBSTSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG	103

8	DANKSAGUNG.....	104
9	PUBLIKATIONEN	105
10	LITERATURVERZEICHNIS:	107

Abkürzungsverzeichnis

95% KI – 95%-Konfidenzintervall

AU – Arbeitsunfähigkeit

AWI - Atemwegsinfektion

CDSS – engl.: *Clinical Decision Support Systems* = klinische Entscheidungshilfen

CRP – C-reaktives Protein

DDD – engl.: *defined daily dose* = definierte Tagesdosis

DID – Differenz von Differenzen (engl.: *difference in differences*)

EbM – Evidenzbasierte Medizin

ESAC – European Surveillance of Antimicrobial Consumption

GAS – Gruppe-A-Streptokokken

IG – Interventionsgruppe

KT – Kommunikationstraining

KG – Kontrollgruppe

OR – engl.: *Odds Ratio* = Quotenverhältnis

PEF – Partizipative Entscheidungsfindung

POCT – engl.: *Point-of-Care Test* = patientennahe Labordiagnostik

RCT – engl.: *Randomized Controlled Trial* = randomisierte kontrollierte Studie

RR – Relatives Risiko

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Prozess der Studienselektion	Seite 35
Abbildung 2	Differenz von Differenzen	Seite 39
Abbildung 3	Bewertung der methodischen Studienqualität	Seite 50

Abbildung 4	Vergleich des Risikos für Bias zwischen den eingeschlossenen Studien	Seite 52
Abbildung 5	Grafische Darstellung der Antibiotikaverordnungsraten bei Studien Baseline (T0) und Postinterventionsdaten (T1, T2)	Seite 59
Abbildung 6	Grafische Darstellung der Antibiotikaverordnungsraten bei Studien mit Postinterventionsdaten (T1, T2)	Seite 60

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Items des "The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials"	Seite 40-41
Tabelle 2	Einfluss der Intervention auf die verschriebene Antibiotikaklasse	Seite 47-48
Tabelle 3	Klinisch und statistisch erfolgreiche Interventionskonzepte	Seite 67
Tabelle 4	Charakteristika der Studien mit Baseline (T0) und Postinterventionsdaten (T1, T2)	Seite 81-85
Tabelle 5	Charakteristika der Studien mit Postinterventionsdaten (T1, T2)	Seite 86-90
Tabelle 6	Antibiotikaverordnungsraten für Studien mit Baseline (T0) und Postinterventionsdaten (T1, T2)	Seite 90-94
Tabelle 7	Antibiotikaverordnungsraten für Studien mit Postinterventionsdaten (T1, T2)	Seite 95-98

Abstract

Hintergrund: Das medizinische Wissen wächst stetig und stellt die klinisch tätige Ärztin vor die Herausforderung, auf dem neuesten Stand der Wissenschaft zu bleiben. *Systematic Reviews* fassen Studienergebnisse zusammen und ermöglichen somit ein machbares Studium der Literatur. Am Beispiel der Senkung von Antibiotikaverordnungen bei akuten Atemwegsinfektionen (AWI) wird in dieser Arbeit verdeutlicht, warum die kontinuierliche Neubewertung von Forschungsergebnissen bedeutungsvoll für die klinische Entscheidungsfindung ist.

Methode: Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit dem Ziel der Senkung von Antibiotikaverordnungsraten bei PatientInnen ≥ 13 Jahre mit akuten AWI im Bereich der Primärversorgung wurden eingeschlossen. Die systematische Literaturrecherche knüpfte an eine Arbeit aus dem Jahr 2005 an und erfolgte in den Datenbanken MEDLINE und *Cochrane Library* für den Zeitraum 1.1.2005–31.7.2016. Die statistische sowie klinische Relevanz der eingeschlossenen RCTs wurde analysiert.

Ergebnisse: Zwölf der eingeschlossenen 17 RCTs verzeichneten statistisch signifikante Reduktionen der Antibiotikaverordnungsraten in den Interventionsgruppen. Nur sechs der RCTs (entsprechend 11 getesteten Interventionen) zeigten klinisch relevante Senkungen. Ärztliches Kommunikationstraining sowie Point-of-Care Tests (POCT) stellten die effektivsten Interventionen dar. Die Länge der Nacherhebungsphasen lag zwischen 2 Wochen und 3,5 Jahren. Es wurden nur Studien aus Industrieländern eingeschlossen.

Diskussion: Das Baselineverordnungsniveau hat sich als wichtiger Indikator bei der Wahl der passendsten Intervention herauskristallisiert. Diagnosezentrierte Interventionen (z. B. POCT) sind in Hochverordnungsländern ($> 50\%$ Antibiotikaverordnungsrate bei AWI) effektive Interventionen. In Ländern mit niedrigem und mittlerem Verordnungsniveau sind das ärztliche Kommunikationstraining sowie Feedback zum Verschreibungsverhalten geeignete Interventionen, um Antibiotikaverordnungen zu senken. Zukünftige Studien sollten die Nachhaltigkeit getesteter Interventionen prüfen. Ein einheitlicher Standard bei der Darstellung der Studienergebnisse ist notwendig, um die Effektivität von Interventionen vergleichen und in Metaanalysen zusammenfassen zu können.

1 Einleitung

1.1 Entstehungshintergrund der Evidenzbasierten Medizin

Seit den 1990er-Jahren hat der Begriff der Evidenzbasierten Medizin (EbM) immer mehr Einzug in die medizinische Forschung und Versorgung gehalten (1). Der Begriff geht auf Gordon Guyatt und David Sackett zurück, die die EbM als eine Bewegung verstanden, die „...mit dem Vorsatz angetreten [ist], Kritik gegen den Glauben an ärztliche Hierarchien und überkommene Lehrmeinungen zu üben.“ (2). Die EbM rückt den Stellenwert der Erkenntnisse aus aktuellster wissenschaftlicher Forschung (externer Evidenz) in den Fokus. Einzelne Expertenmeinungen oder akademisches Lehrbuchwissen sollten nicht alleine federführend für geltende Behandlungsempfehlungen sein. Stattdessen soll sich klinische Entscheidungsfindung an nachweislichen Erkenntnissen orientieren. Bei der Übersetzung des Begriffs „Evidenz“ ist die englische Bedeutung im Sinne eines Nachweises wortführend (3). Die ungeheure Menge an wissenschaftlichen Publikationen stellt im medizinischen Bereich für die praktisch tätige Ärztin eine große Herausforderung dar¹. Im Jahr 2016 wurden auf der Literaturplattform PubMed mehr als 1 178 360 neue Zitationen registriert. Die Gesamtzahl der Veröffentlichungen betrug 2017 über 26 759 399 (Stand: 18. März 2018)². Schon Anfang der 1990er gab es Angaben, dass sich das medizinische Fachwissen alle fünf Jahre verdoppele (4). Es ist davon auszugehen, dass sich diese Halbwertszeit in der Zwischenzeit noch weiter verkürzt hat (5). Diese Flut an Erkenntnissen liegt auch darin begründet, dass die Bedeutung und die Anzahl randomisierter kontrollierter Studien (die als Goldstandard in der wissenschaftlichen Forschung bei therapeutischen Fragestellungen gelten) stetig zugenommen hat (6)(7). Diese zunehmende

¹ In der vorliegenden Arbeit wird im Sinne einer geschlechtergerechten Schreibweise die weibliche Form verwendet. Im Plural wird die Schreibweise mit einem Binnen-I verwendet, die sowohl männliche als auch weibliche Personen einschließt (z. B. PatientInnen, ÄrztInnen).

² Quelle: https://www.nlm.nih.gov/bsd/licensee/2017_stats/2017_Totals.html [18.03.2018]

„externe klinische Evidenz führt zur Neubewertung bisher akzeptierter diagnostischer Tests und therapeutischer Verfahren und ersetzt sie durch solche, die wirksamer, genauer, effektiver und sicherer sind.“ (8) Die EbM ist eine Möglichkeit dieser medizinischen Informationsflut zu begegnen.

1.2 Methodik der Evidenzbasierten Medizin

Die EbM versteht sich als eine spezielle Methodik, um die optimale Behandlung für die nicht normierbare Patientin zu finden und gemeinsam mit ihr eine Entscheidung zu treffen (2). Die Grundlage für diese Entscheidungsfindung bilden in der EbM drei Säulen: die klinische Expertise der Ärztin, der aktuelle Stand der Wissenschaft (externe Evidenz) und die Wünsche und Erfahrungen der Patientin (9). Unter der klinischen Expertise wird „die durch Erfahrung und klinische Praxis erworbene Urteils-kraft verstanden“ (3). In der Versorgung der individuellen Patientin gilt es, diese drei Säulen zu berücksichtigen. Die EbM vermittelt die dafür nötigen Kompetenzen, um diese komplexe Herausforderung erfolgreich bewältigen zu können. Die Vorgehensweise gemäß der EbM gliedert sich in fünf Schritte (3):

1. Formulierung einer beantwortbaren Fragestellung auf Grundlage des individuellen Problems
2. Systematische Literaturrecherche
3. Kritische Bewertung der identifizierten Studien
4. Umsetzung in der klinischen Praxis
5. Selbstkritische Evaluation

Die ersten drei Schritte orientieren sich an den Grundlagen wissenschaftlichen Arbeitens und dienen dazu, die aktuellste, beste externe Evidenz für das klinische Problem zu recherchieren und herauszufiltern.

Die Umsetzung in der klinischen Praxis verbindet die recherchierte externe Evidenz mit der klinischen Expertise der Ärztin und bezieht soweit möglich Patientenpräferenzen mit ein.

Zuletzt setzt sich die Ärztin kritisch mit den eingesetzten Maßnahmen auseinander und reflektiert die vorher formulierten Therapieziele, ggf. erfolgt eine Anpassung.

Da jede der drei Säulen (externe Evidenz, Ärztin, Patientin) sich im Wandel befindet, ist dieser Prozess ein dynamischer und dementsprechend nie abgeschlossen: Neue wissenschaftliche Erkenntnisse können altes, tradiertes Wissen obsolet machen. Die Ärztin lernt im Laufe ihrer beruflichen Laufbahn stetig dazu und gewinnt praktische Erfahrungen. Eine Patientin kann eine Neuordnung ihrer Prioritäten bei einer Therapie vornehmen und alte Entscheidungen in Frage stellen.

Die Anwendung von EbM in der klinischen Praxis fordert demnach eine aktive Beteiligung von Ärztin und Patientin.

1.3 Die Rolle der Patientin in der klinischen Entscheidungsfindung

Die Beteiligung der Patientin in der medizinischen Entscheidungsfindung hat sich in den letzten Jahrzehnten gewandelt. Das traditionelle Modell in der Beziehung zwischen Ärztin und Patientin entspricht dem paternalistischen Vorgehen der Ärztin. In diesem paternalistischen Modell kommt der Patientin eine passive Rolle zu. Die Autorität und alleinige Entscheidungsgewalt liegt bei der Ärztin. Die Patientin folgt den Anweisungen (10). Im Mittelpunkt steht demzufolge die Erkrankung, nicht die Patientin. Im Zuge des gesellschaftlichen Wandels und als Gegenmodell zum Paternalismus entstand ein neues Verständnis der ÄrztInnen-PatientInnen-Beziehung. Das informative Modell (engl.: *Informed Choice*) versteht die Patientin als eine Konsumentin/Kundin, die von ihrer Ärztin über die möglichen Therapien informiert wird. Die Ärztin beteiligt sich nicht an der Entscheidung und die Verantwortung liegt allein bei der Patientin (11). Bei diesem Vorgehen geschieht es jedoch auch schnell, dass die einzelne Patientin sich überfordert fühlt. In dem sich aufspannenden Kontinuum zwischen den Extremen Paternalismus und *Informed Choice* entstand in den 1990er-Jahren das Konzept der Partizipativen Entscheidungsfindung (PEF, engl.: *Shared Decision Making*) (12). PEF ist eine spezifische Art der Kommunikation zwischen Ärztin und Patientin: Beiden kommt eine aktive Rolle im klinischen Entscheidungsprozess zu. Die Ärztin klärt die Patientin über die Behandlungsalternativen auf. Ge-

meinsam werden Vor- und Nachteile abgewogen und eine *von beiden* tragbare Entscheidung gefällt (13). Diese Art der Entscheidungsfindung ist in nicht akuten oder lebensgefährdenden Situationen eine Option. In Notfallsituationen oder wenn eine Patientin nicht einwilligungsfähig ist (z. B. Psychose), ist ein paternalistisches Vorgehen der Ärztin selbstverständlich alternativlos. Bei der PEF ist zu betonen, dass beide – sowohl die Ärztin als auch Patientin – ihre Expertise und Wünsche einbringen und eine gemeinsame Entscheidung treffen (14). Somit stellt die PEF als Kommunikationsstil eine Möglichkeit für die praktische Umsetzung der EbM dar.

1.4 Kritik an der Evidenzbasierten Medizin

Die EbM ist von Anfang an viel Kritik ausgesetzt gewesen. KritikerInnen sehen in ihr eine „Kochbuchmedizin“, die die ÄrztInnen von eigenverantwortlichem Handeln abbringe und ein regelhaftes Anwenden von evidenzbasierten Leitlinien ohne kritische Reflexion impliziere (15).

Schon David Sackett als Mitbegründer der EbM versuchte diese Befürchtungen zu entkräften und entgegnete, dass dies nicht das Anliegen der EbM sei. Sie wolle die ÄrztInnen nicht bevormunden. Keine noch so gute externe Evidenz könne die klinische Expertise ersetzen. Nur die Ärztin allein entscheide, ob diese externe Evidenz zu der individuellen klinischen Fragestellung passe und wie diese ggf. in die klinische Entscheidungsfindung integriert werden könne (1).

Ein zentraler, wiederkehrender Kritikpunkt ist auch der Verlust ärztlicher Handlungsfreiheit (2). Insbesondere niedergelassene ÄrztInnen sind gleichzeitig UnternehmerInnen und sind es gewohnt unabhängig und selbstständig zu arbeiten. ÄrztInnen befürchten, in ihrer Entscheidungsfreiheit eingeschränkt werden zu können und reagieren unter Umständen empfindlich auf eine gefühlte Bevormundung (16). VertreterInnen der EbM betonen daher immer wieder, dass die EbM in ihrem Kern freiheits-erweiternd und nicht freiheitseinschränkend sei (2). Die EbM beinhalte keine Unversalempfehlungen.

KritikerInnen der EbM werfen ihr ebenfalls vor, dass die methodischen Kompetenzen (die fünf Schritte in der EbM) zu wenig im Medizinstudium und der späteren Ausbil-

dung vermittelt werden (17,18). Dementsprechend könnten sich ÄrztInnen in der tatsächlichen Anwendung von EbM überfordert fühlen oder sich selbst in ihren Kompetenzen überschätzen (19). VertreterInnen der EbM messen dem „problemorientierten Lernen“ eine große Bedeutung zu. Diese Lernform meint die Anwendung von medizinischem Wissen auf die individuelle Patientin (20). Dieses Konzept spielt während des Studiums in Deutschland – im Vergleich zu anderen europäischen Ländern – eine weniger bedeutende Rolle (21). VertreterInnen der „Gesellschaft für Medizinische Ausbildung“ fordern eine stärkere Verankerung des problemorientierten Lernens vor dem Hintergrund der EbM im Curriculum (22). Denn die Anwendung der EbM bedürfe der Schulung: Die kritische Bewertung von Studienergebnissen und ihre Anwendung auf den individuellen Patientenfall sei eine anspruchsvolle Tätigkeit. Entsprechende methodische Kompetenzen seien Grundvoraussetzung (23). Zwar bieten die „Cochrane Collaboration“ und das „Deutsche Netzwerk Evidenzbasierte Medizin“ Literatur und Online-Kurse zur Methodik der EbM an, aber es handelt sich hierbei lediglich um Angebote und nicht um obligatorische Studieninhalte³.

Zudem werde der EbM häufig vorgeworfen, dass sie nur Kosten reduzieren wolle und sie Wegbereiter von Rationierung sei (24). VertreterInnen der EbM entgegnen, dass im Sinne der EbM die optimale medizinische Behandlung nicht zwangsläufig die billigste sei. Eine Kostenreduktion sei nicht das erklärte Ziel (1).

Ebenso befürchten KritikerInnen eine reine Fokussierung auf randomisierte kontrollierte Studien (1). Allerdings können in einigen Fachbereichen RCTs aus methodischen oder ethischen Gründen nicht durchgeführt werden (25). WissenschaftlerInnen aus eben diesen Bereichen befürchten, es könne zu einer Benachteiligung kommen. BefürworterInnen der EbM stellen klar, dass sich der Studientyp an der klinischen Fragestellung orientiere. RCTs beantworten Fragen zu dem kausalen Zusammenhang zwischen therapeutischer Maßnahme und Ergebnis (6). Im Bereich der Forschung zu Diagnostik gelten aber auch Querschnittsstudien als sehr aussagekräftig.

³ Quelle: <http://training.cochrane.org/>; <http://www.ebm-netzwerk.de/bildung/kurse>

Die EbM bevorzuge demzufolge keine RCTs, sondern orientiere sich immer an der am besten geeigneten externen Evidenz (1).

1.5 Das systematische Review als wesentliche Säule der Evidenzbasierten Medizin

Die Ergebnisse einzelner Studien zu einer Fragestellung (externe Evidenz) werden in verschiedenen Formaten zusammengefasst. Mit der Etablierung der EbM hat die Bedeutung dieser Literaturformate an Bedeutung gewonnen. Diese Zusammenfassungen ermöglichen in Zeiten der Informationsflut ein für die Ärztinnen machbares Studium der relevanten Literatur. Dabei unterscheidet man verschiedene Formen der Zusammenfassung: narrative Übersichtsarbeiten, systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen (26). Diese Zusammenfassungen bieten einen Überblick der publizierten wissenschaftlichen Erkenntnisse zu einer bestimmten Fragestellung. Häufig werden diese Zusammenfassungen erstellt, wenn die Ergebnisse einzelner Studien widersprüchlich sind bzw. die Studienlage unübersichtlich ist (27). Zusätzlich kann sich durch eine Zusammenführung einzelner Studien mit wenigen TeilnehmerInnen die Fallzahl und dadurch die statistische Güte bzw. Teststärke erhöhen. Somit sind statistisch belastbarere Aussagen über die Wirksamkeit der untersuchten Intervention möglich (27).

Die narrative sowie die systematische Übersichtsarbeit fassen die Studienergebnisse *qualitativ* zusammen. Bei der narrativen Übersichtsarbeit erfolgt die Studienauswahl nach subjektiven Kriterien und somit in einer unsystematischen Weise. Die Leserin bekommt einen schnellen und breiten Überblick zu einem bestimmten Thema (28). Die systematische Übersichtsarbeit hingegen basiert auf einer systematischen Literaturrecherche, die das Ziel hat, alle für die jeweilige Fragestellung relevanten Studien zu erfassen. Die identifizierten Studien werden nach vorher festgelegten Kriterien analysiert, methodisch bewertet und interpretiert (28). Die systematische Übersichtsarbeit hat somit den Anspruch, ein vollständiges Bild des aktuellen wissenschaftlichen Stands zu einer medizinischen Fragestellung zu zeigen (26).

Die Metaanalyse liefert zusätzlich eine *quantitative* Zusammenfassung mittels statistischer Verfahren, indem sie die Ergebnisse einzelner Studien zusammenführt. Häufig enthalten systematische Übersichtsarbeiten eine Metaanalyse (29). Systematische Übersichtsarbeiten sowie Metaanalysen bieten somit einen Überblick über den aktuellen Stand der wissenschaftlichen Forschung zu einem bestimmten Thema und können der klinisch tätigen Ärztin als Entscheidungsgrundlage dienen (30). Sie stellen die höchste Evidenzklasse dar und dienen zunehmend als Basis bzw. Voraussetzung für die Entwicklung von Leitlinien (31,32). Leitlinien interpretieren die von den Übersichtsarbeiten zusammengefassten Evidenzen vor dem Hintergrund einer klinischen Fragestellung (5). Leitlinien sind in diesem Sinne „anwenderfreundlicher“, da sie dem Leser die kritische Beurteilung der Originalliteratur und die damit verbundenen methodischen Kenntnisse abnehmen. Leitlinien sind somit „systematisch entwickelte Entscheidungshilfen“ (5). Da eine Leitlinie keine rechtlich-verbindliche Regelung darstellt, kann von diesen abgewichen werden. Die Entscheidung für oder gegen eine Therapie liegt bei der Ärztin und der Patientin (5).

Der Qualität der Leitlinie als Entscheidungsgrundlage kommt somit eine große Bedeutung zu. Diese hängt u. a. von der Aktualität ihrer Empfehlungen ab. Neue wissenschaftliche Erkenntnisse können bewährte diagnostische oder therapeutische Verfahren in Frage stellen bzw. auch veralten lassen. Daher ist jede wissenschaftliche Leitlinie dazu angehalten, in regelmäßigen Abständen ihre Empfehlungen zu aktualisieren und die neueste externe Evidenz miteinzubeziehen (33,34).

Im Rahmen dieser Arbeit soll die Bedeutung und Notwendigkeit der kontinuierlichen Neubewertung von wissenschaftlichen Erkenntnissen in Bezug auf den akuten Atemwegsinfekt (AWI) verdeutlicht werden.

1.6 Akute Atemwegsinfektionen und Interventionen zur Optimierung der Verordnung von Antibiotika

In der Primärversorgung ist der akute AWI einer der häufigsten Behandlungsanlässe (35–37). Gleichzeitig sind akute AWI für einen Großteil der ambulant verordneten Antibiotika verantwortlich und das, obwohl Antibiotika – bei einer überwiegend viralen Genese – in der Mehrheit nicht indiziert sind (38). Heute weiß man, dass inadäquat

hohe Antibiotikaverordnungsraten zu steigenden bakteriellen Resistenzraten führen (39,40). Resistente Bakterien können zur Unwirksamkeit von Antibiotika führen und somit die Gesundheit eines jeden beeinträchtigen. Im Falle einer schweren bakteriellen Infektion (z. B. Pneumonie) könnten Antibiotika bei resistenten Erregern im schlimmsten Fall nicht mehr helfen. Dieses Problem wird von der WHO als bedeutend eingestuft (41). Effektive und nachhaltige Interventionen mit dem Ziel der Reduktion inadäquater Antibiotikaverordnungen bei AWI sind daher von großer Bedeutung.

Zahlreiche Interventionen wurden hinsichtlich ihres Potentials zur Reduktion antibiotischer Verordnungen bei akuten AWI bereits getestet. Eine Übersichtsarbeit aus dem Jahre 2005 von Arnold und Straus zählt zu den am häufigsten zitierten und fasst Interventionen zur Reduktion von Antibiotikaverordnungen im ambulanten Bereich zusammen (42). Die in dieser Arbeit eingeschlossenen RCTs testeten Interventionen, die sich in unterschiedliche Kategorien einteilen lassen. In den Kapiteln 1.6.1. bis 1.6.6 werden diese kurz vorgestellt.

1.6.1 Interventionen mit dem Konzept der Wissensvermittlung

Im Mittelpunkt steht die Vermittlung von Wissen zur Diagnostik und Therapie akuter AWI. Diese Schulung erfolgt durch die Veröffentlichung von Artikeln bzw. Leitlinien in Fachzeitschriften, Vorlesungen, Seminaren oder durch sogenannte „Peers“ (43–47). Das sind in der Regel ebenbürtige KollegInnen oder WissenschaftlerInnen, die die Hausärztin vor Ort aufsuchen und schulen. Oftmals wird diese Schulung um das Feedback zum Verschreibungsverhalten der ÄrztInnen ergänzt (47). Individuelle Antibiotikaverordnungsraten werden ermittelt und in Bezug zu den nationalen oder regionalen durchschnittlichen Verordnungsraten gesetzt.

1.6.2 Strategie des abwartenden Verschreibens

Die Strategie des abwartenden Verschreibens (engl.: *Delayed prescribing*) wird seit den 1990er-Jahren insbesondere im Vereinigten Königreich implementiert (48–50). Die Ärztin vereinbart mit der Patientin, bei der ein Antibiotikum primär nicht indiziert ist, ein Rezept für ein Antibiotikum erst nach einer festgelegten Anzahl von Tagen

(i. d. R. drei Tage) einzulösen, wenn sich die AWI-Symptome nicht gebessert haben oder persistieren.

1.6.3 Öffentlichkeitswirksame Kampagnen

Öffentlichkeitswirksame Kampagnen (engl.: *Public campaigns*) nutzen Massenmedien – wie Fernsehen, Radio, Printmedien – und wurden u. a. in den USA und Frankreich eingesetzt (51–53). Das Zielpublikum bei diesen Kampagnen ist nicht die Ärztin bzw. das medizinische Fachpersonal. Die breite Bevölkerung soll für das Problem der inadäquaten Antibiotikaverordnungen und dessen Bedeutung für steigende bakterielle Resistenzraten sensibilisiert und informiert werden.

1.6.4 Finanzielle Anreize und gesundheitspolitische Ansätze

Ebenso wurden gesetzliche Änderungen bzw. Vorgaben bei der Verordnung von Antibiotika als Intervention getestet. Diese Änderungen umfassten z. B. den Bereich der Kostenerstattung für verordnete Antibiotika oder auch eine Aufforderung zur Begründung einer Verordnung bei älteren Patienten (54,55).

1.6.5 Entscheidungs- und Erinnerungshilfen

Analoge und PC-gestützte Systeme wurden eingesetzt, um die Ärztin bei dem Prozess der klinischen Entscheidungsfindung zu unterstützen (56–58). Diese Entscheidungshilfen beinhalteten u. a. Symptomchecklisten für eine fragliche Diagnose. Beim Erreichen einer bestimmten Anzahl von Symptomen (engl.: *Score*) kann die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Diagnose eingeschätzt werden. PC-gestützte Erinnerungshilfen werden bei der Eingabe bestimmter Diagnosen oder Medikamente (Antibiotika) aktiviert und stellen der Ärztin entsprechende Informationen zu Leitlinien und Therapieempfehlungen zur Verfügung.

1.6.6 PatientInnen-zentrierte Interventionen

PatientInnen-zentrierte Interventionen sind Interventionen, die sich an PatientInnen richten. In den meisten Fällen handelt es sich dabei um eine Schulung oder Information von PatientInnen über AWI in Form von Broschüren. Diese Broschüren wurden als alleinige Intervention oder auch in Kombination mit Interventionen, die sich an ÄrztInnen richten, eingesetzt (47,59).

1.7 Ergebnisse der systematischen Übersichtsarbeit von Arnold und Straus

Das Review von Arnold und Straus aus dem Jahre 2005 gibt Hinweise, dass multifacettierte Interventionen – d. h. Interventionen mit mehr als einem Schulungselement – effektiver sind als Interventionen mit nur einem Bestandteil. Dennoch lässt sich diese Aussage nicht verallgemeinern: Multifacettierte Interventionen mögen zwar im Allgemeinen effektiver sein, dennoch hängt die Effektstärke zu großen Teilen vom Setting ab. Die individuellen Schwierigkeiten vor Ort, die zu der inadäquaten Verschreibung von Antibiotika beitragen, müssen idealerweise bekannt sein bevor eine entsprechende Intervention implementiert wird. Zu einer statistisch signifikanten Reduktion von Antibiotikaverordnungen führten interaktive Seminare für ÄrztInnen und die Strategie des abwartenden Verschreibens. Eine Kombination von PatientInnen-Schulung, öffentlichkeitswirksamen Kampagnen sowie eine ÄrztInnen-Schulung war ebenso eine effektive Möglichkeit Antibiotikaverordnungen zu senken. Eine Wissensvermittlung via gedrucktem Schulungsmaterial, Vorlesungen zum Thema Antibiotikaverordnungen und Feedback zum Verschreibungsverhalten zeigten wenig bis gar keine Reduktionen der Antibiotikaraten. Interventionen mit Änderungen im Bereich des Gesundheitssystems führten ebenfalls zu keinen statistisch signifikanten Ergebnissen. Unklar bleibt die Rolle von Erinnerungshilfen für ÄrztInnen sowie von Schulungen durch sogenannte „Peers“ (42).

Das Problem der inadäquat erhöhten Antibiotikaverordnungsrate bei akuten AWI ist von großer Bedeutung. Nur durch eine nachhaltige Reduktion von zu hohen Antibiotikaverordnungsrate ist eine Abnahme bakterieller Resistenzraten möglich. Das Review von 2005 betont die Rolle multifacettierter Interventionsstudien und die Notwen-

digkeit von nachhaltigen Interventionseffekten, die bis 2005 in sehr wenigen Studien untersucht worden sind. Es bleibt daher offen, welche Interventionen zu nachhaltigen Reduktionen von Antibiotikaverordnungen führen. Eine Analyse im Hinblick auf die Kosteneffizienz der eingesetzten Interventionen ist ebenso unklar.

1.8 Ergebnisse weiterer systematischer Übersichtsarbeiten

Nach dem Jahr 2005 erschienen weitere systematische Übersichtsarbeiten, die Studien mit dem Ziel der Reduktion von Antibiotika bei akuten AWI zusammenfassten. Im Jahr 2015 erschien eine systematische Übersichtsarbeit von Coxeter et al., die allein den Einfluss von Partizipativer Entscheidungsfindung (PEF) auf die Antibiotikaverordnungsraten untersuchte. Andere Interventionskonzepte wurden nicht berücksichtigt. Es zeigten sich moderate Kurzzeiteffekte. Hier bleibt offen, ob die Reduktionen nachhaltig sind und welchen Einfluss sie auf Komplikationen, wie Pneumonien, Krankenhauseinweisungen und Todesfälle haben (60).

Ein anderes Review aus dem Jahr 2015 untersuchte die Effekte von nationalen Öffentlichkeitskampagnen zum Thema Antibiotikaverordnungen im ambulanten Bereich (61). Es gab dort wenige Hinweise zur Wirksamkeit von ÄrztInnen- bzw. PatientInnenschulungen, Verteilung von Leitlinien, der Strategie des abwartenden Verschreibens und computerisierter Hilfen bei der Entscheidungsfindung.

1.9 Notwendigkeit der Evidenzneubewertung

Seit 2005 wurde eine Vielzahl von Studien zur Optimierung der Antibiotikaverordnung bei akuten AWI veröffentlicht. Diese neue Studienlage bietet eine Reihe von Chancen: Zunächst vergrößert sich durch hinzugekommene Studien die untersuchte Stichprobe. Durch eine Zunahme der Stichprobengröße verringert sich die Wahrscheinlichkeit ein durch Zufall begründetes Studienergebnis zu erheben. Das bedeutet, dass die Studien an Teststärke (statistische Power) gewinnen: Je mehr Studien

in systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen einfließen, desto höher ist deren Aussagekraft und desto geringer die Gefahr von falschen Schlussfolgerungen.

Zum zweiten erlauben neu publizierte Studien zu Interventionen in verschiedenen Settings die Beurteilung settingspezifischer Effekte. Wenn z. B. eine Intervention erfolgreich die Antibiotikaverordnungen in einem westlichen Industrieland senken konnte, sind diese Ergebnisse nicht zwangsläufig auf ein Entwicklungs- oder Schwellenland übertragbar. Ob und wann eine Intervention erfolgreich ist, kann sich nur durch eine Testung unter verschiedenen Rahmenbedingungen herauskristallisieren. Somit kann sich die Bewertung einzelner Interventionskonzepte durch den Einschluss neuer Studien entscheidend ändern.

Des Weiteren führt der Einschluss neuer Studien ggf. zu einer anderen Bewertung von Interventionen und vermag sogar offene Fragen zu erklären. So bleibt in der 2005 von Arnold und Straus veröffentlichten systematischen Übersichtsarbeit unklar, warum Erinnerungshilfen für ÄrztInnen nicht die Antibiotikaverordnungsraten senken konnten. Interviews mit teilnehmenden ÄrztInnen könnten Gründe offenbaren, warum diese Intervention nicht funktionierte. Daraus ließen sich Hypothesen ableiten, die in weiteren RCTs getestet werden könnten. Diese Studien mit neuen Interventionen fließen daraufhin in aktualisierte systematische Übersichtsarbeiten und Leitlinien ein.

Und auch die technische Entwicklung macht eine Neubewertung interventioneller Ansätze erforderlich. Diese umfassen beispielsweise die Weiterentwicklung von medizinischen Materialien wie Implantaten oder Prothesen oder auch gesellschaftliche Veränderungen. Das Internet hat neue Möglichkeiten der Kommunikation und Wissensvermittlung eröffnet. Webinare und E-Learning haben in den letzten Jahren an Bedeutung zugenommen. Bei einem Webinar handelt es sich um ein Seminar, das über das Internet durchgeführt wird⁴. E-Learning beinhaltet alle Formen Computergestützten Lernens (62,63). Dadurch sind orts- und zeitunabhängige Schulungen von ÄrztInnen und PatientInnen möglich. Interventionsstudien, die diese neuen Technologien implementieren und untersuchen, können nur durch regelmäßige Aktualisierungen Eingang in systematische Übersichtsarbeiten und Leitlinien finden.

⁴ <https://www.duden.de/rechtschreibung/Webinar> [30.12.2017]

Eine Neubewertung der neu geschaffenen Evidenz ist daher unabdingbar.

Diese Dissertation fasst aufbauend auf der systematischen Übersichtsarbeit von 2005 die statistisch signifikanten Ergebnisse aktueller RCTs mit dem Ziel der Reduktion von Antibiotikaverordnungsraten bei akuten AWI bei PatientInnen ≥ 13 Jahre zusammen. Da statistische Signifikanz nicht zwangsläufig mit einer klinischen Relevanz einhergehen muss, untersuchen wir die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien auf klinische Relevanz (siehe auch Kapitel 2.11.). Bis zum jetzigen Zeitpunkt gibt es keine systematische Übersichtsarbeit, die die klinische Effektivität von Interventionen untersuchte.

1.10 Einteilung und Ätiologie der akuten Atemwegsinfektionen

Atemwegsinfektionen (AWI) lassen sich gemäß ihrer anatomischen Zuordnung und den Symptomen in Infektionen der oberen und unteren Atemwege differenzieren.

Je nach Lokalisation der Infektion unterscheiden sich die Erregergruppen (Bakterien, Viren, Pilze) in der Häufigkeit ihres Auftretens (64). Der Begriff „Atemwegsinfektion“ kann aus diesem Grunde nicht in einem zusammenfassenden Sinne verwendet werden, wenn über Diagnostik und Therapie gesprochen wird.

Akute Infektionen der oberen Atemwege beinhalten Pharyngitis und Tonsillitis (mit der Sonderform der A-Streptokokken-Angina und Scharlach), die akute Rhinosinusitis, die Otitis media und das Krupp-Syndrom. Typische Symptome für obere AWI sind eine laufende Nase, behinderte Nasenatmung, Hals- und Ohrenschmerzen, Heiserkeit, unproduktiver Husten und Kopfschmerzen. Ursächlich sind in der Mehrheit der oberen AWI virale Erreger, die per Tröpfchen- oder Schmierinfektion übertragen werden⁵. Beta-hämolysierende Streptokokken der Serogruppe A (GAS) sind die wichtigsten bakteriellen Erreger bei akuten AWI (65). GAS spielen bei 5–10 % der

⁵ Quelle: Homepage der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung:

<https://www.infektionsschutz.de/infektionskrankheiten/krankheitsbilder/atemwegsinfektionen/#c6245>
[18.03.2018]

erwachsenen Halsschmerzpatienten und bei 30–40 % der kindlichen Halsschmerzpatienten eine Rolle (66)(67).

Zu den Infektionen der unteren Atemwege zählen die Tracheobronchitis sowie die akute Exazerbation der chronischen Bronchitis. Leitsymptome sind ein (produktiver) Husten, Fieber und Dyspnoe.

Eine Sonderrolle nehmen die Influenza, der Keuchhusten, die Bronchiolitis sowie die ambulant erworbene Pneumonie als Parenchym- bzw. Organinfektion ein. Diese Krankheitsentitäten unterscheiden sich in der Genese und Therapie in relevanter Art und Weise von den o. g. AWI, die sich unter „Erkältungskrankheiten“ subsummieren lassen. In der vorliegenden Arbeit werden diese Sonderformen nicht weiter berücksichtigt.

Der bakterielle sowie virale Erreger führt direkt oder indirekt durch Mediatoren zu einer Entzündungsreaktion des betroffenen Gewebes. Die Kardinalsymptome der Entzündung, wie Schwellung, Rötung, Schmerz etc. führen zu den oft geschilderten Symptomen wie der Halsenge (lat. *Angina*), Halsschmerzen und behinderter Nasenatmung. Das Schleimhautepithel der Atemwege reagiert mit einer erhöhten Schleimproduktion. Eine laufende Nase oder auch ein produktiver Husten können die Folge sein (68).

Akute AWI bei Erwachsenen ohne Risikofaktoren verlaufen in der Regel selbstlimitierend und sind einer kausalen antiviralen Therapie nicht zugänglich (38). Symptomlindernde Medikamente, wie z. B. Schmerzmittel oder Nasenspray können vorübergehend eingenommen werden. Eine antibiotische Therapie ist in der Mehrheit der AWI nicht indiziert.

1.11 Bedeutung der akuten Atemwegsinfektion in der Primärversorgung

Akute AWI stellen einen der häufigsten Behandlungsanlässe in der Primärversorgung dar (35,36). Große Teile der Bevölkerung erleiden mehrfach im Jahr einen akuten AWI, wobei die Erkrankungsinzidenz jahreszeitlichen Schwankungen unterliegt und ihren Gipfel vor allem in den Herbst- und Wintermonaten findet (68).

Etwa 85 % des verordneten Antibiotikavolumens in Deutschland entfallen auf den ambulanten Bereich (69). Akute AWI sind für einen Großteil der ambulant verordneten Antibiotika verantwortlich (38). Die Antibiotikaverordnungsrate bei akuten AWI in Deutschland betrug im Jahr 2009 im Durchschnitt 30,6 % (70). Damit liegt Deutschland im internationalen Vergleich im unteren bis mittleren Bereich. In sogenannten Hochverordnungsländern (z. B. USA, Spanien) liegen die Antibiotikaverordnungsrate bei akuten AWI bei bis zu 80 % (36). In Abhängigkeit von der Art der AWI unterscheiden sich die indizierten Antibiotikaverordnungsrate (70). Dennoch gilt, dass der Großteil der AWI durch Viren verursacht wird und die empfohlene Antibiotikaverordnungsrate bei z. B. Otitis media und Tonsillopharyngitis weniger als 20 % betragen sollte.

Das Problem zunehmender bakterieller Resistenzen gegenüber vielen Standardantibiotika stellt, bei einem wissenschaftlich gesicherten Zusammenhang zwischen erhöhten Verschreibungs- und Resistenzraten, ein aktuelles, drängendes Problem dar (71). Unabhängig davon führen inadäquat verordnete Antibiotika zu vermeidbaren direkten und indirekten finanziellen Belastungen für das Gesundheitssystem. Direkte Kosten entstehen durch Arzneimittel, Arztkonsultationen und Krankenhauseinweisungen und indirekt u. a. durch Episoden von Arbeitsunfähigkeit (AU). AWI führten während der Winterperiode 2008/2009 allein in Deutschland zu 4,3 Millionen Arztkonsultationen im ambulanten Bereich (72). Zu beachten ist hierbei, dass diese Konsultationen Erkältungs- sowie Grippeerkrankungen beinhalteten. Im Jahr 2016 waren Erkrankungen des Atmungssystems für 30 % der Episoden von AU verantwortlich. Im Durchschnitt handelte es sich um leichtgradige, selbstlimitierende Erkrankungen: Die durchschnittliche AU-Dauer betrug 6,5 Tage (73). Da der Großteil der AWI durch Viren verursacht wird, beeinflusst eine antibiotische Therapie die Krankheitsdauer und -schwere nur marginal (74). Antibiotika führen wie alle anderen Arzneimittel zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen und Wechselwirkungen (74). Die häufigste Antibiotika-assoziierte Nebenwirkung ist die Diarrhoe, die insbesondere bei älteren PatientInnen und Kleinkindern zu einer behandlungsrelevanten Dehydratation führen kann (75–77). Viele Antibiotika – wie z. B. Rifampicin – sind sehr potente Induktoren oder Hemmer von Leberenzymen (Cytochrom-P450-Familie), die für den Abbau zahlreicher Medikamente verantwortlich sind. Zugleich werden auch Antibiotika

selbst (z. B. Makrolide) durch die Cytochrome P450 abgebaut. Die gleichzeitige Einnahme von Antibiotika und anderen Medikamenten – z. B. oraler Kontrazeptiva oder oraler Antikoagulanzen – kann die medikamentöse Wirkung beider Medikamente abschwächen oder verstärken (78). Zusätzlich kann durch die Diarrhoe selbst die Arzneimittelwirkung durch eine beeinträchtigte intestinale Resorption abgeschwächt werden. Dadurch kann eine erneute Therapie erforderlich werden. Somit können Antibiotika PatientInnen mit akuten AWI mehr schaden als nützen.

1.12 Gründe für das inadäquate Verordnen von Antibiotika bei akuten Atemwegsinfektionen

Die Gründe für unnötige Antibiotikaverschreibungen sind Gegenstand mehrerer Studien der letzten Jahre gewesen. Dabei zeigte sich, dass der Mehrheit der Allgemeinmediziner die Problematik der steigenden bakteriellen Resistenzraten im Zusammenhang mit inadäquaten Antibiotikaverordnungen bewusst ist (79,80). Die Diagnostik und adäquate Behandlung von akuten AWI ist fester Bestandteil in der medizinischen Ausbildung. Ebenso greifen Leitlinien, Fortbildungen und populärwissenschaftliche Bildungsformate dieses Thema regelmäßig auf (81–84).

Ein Wissensdefizit kann demnach nicht die unnötige Verordnung von Antibiotika bei akuten AWI erklären.

Die Ursachen dafür sind vielfältig, doch zwei Erklärungsansätzen wird in der Forschung eine große Bedeutung zugewiesen:

Erstens ist die sich auf klinische Symptome stützende sichere Unterscheidung zwischen einer selbstlimitierenden viralen und einer bakteriellen Erkrankung nicht immer möglich. Diese von der Ärztin empfundene diagnostische Unsicherheit und die Sorge einen abwendbar gefährlichen Verlauf (z. B. Pneumonie) zu übersehen, kann zu einer Absicherung mittels Antibiotikum führen (85).

Das zweite Kernproblem stellt der sogenannte „Teufelskreis der Antibiotikaverordnungen“ dar (86): Durch eine Antibiotikatherapie in der Vergangenheit hat der Patient fälschlicherweise „gelernt“, dass ein Antibiotikum bei einem in Wirklichkeit

selbstlimitierenden AWI „geholfen“ hat. Bei einer erneuten Infektion kann der Patient – bewusst oder unbewusst – auf das Verschreiben eines Antibiotikums drängen und somit einen Verordnungsdruck auf den Arzt ausüben. Der Teufelskreis schließt sich, wenn es tatsächlich zu einer erneuten Verschreibung kommt und der Patient so in seiner Falschannahme bestätigt wird. Interessant ist hierbei, dass ÄrztInnen die Patientenerwartung bezüglich einer antibiotischen Therapie häufig überschätzen: Zu oft wird ein vermeintlich hoher Erwartungsdruck von PatientInnen wahrgenommen. Oftmals wünscht sich die Patientin lediglich eine Rückversicherung durch die Ärztin, dass es sich um keine bedrohliche Erkrankung handelt (87).

Doch wie können ÄrztInnen trotz der o. g. Schwierigkeiten effektiv und nachhaltig die Antibiotikaverordnungen bei PatientInnen mit akuten AWI senken?

EbM hilft bei der Beantwortung dieser Frage, indem sie eine Brücke zwischen externer Evidenz und der klinischen Entscheidungsfindung schlägt. Die EbM ist eine Methodik bzw. eine besondere Herangehensweise, um die aktuellsten Forschungsergebnisse, die praktischen Erfahrungen der Ärztin und die Patientenpräferenzen miteinander zu verbinden und eine individuelle Therapie zu finden. Für eine effiziente Reduzierung von Antibiotikaverordnungen bei akuten AWI in der realen Patientenversorgung gibt es dementsprechend kein standardisiertes Vorgehen. Bei jeder Patientin muss eine individuelle Entscheidung getroffen werden. Systematische Übersichtsarbeiten sowie Leitlinien vereinfachen diesen komplexen Entscheidungsprozess, indem sie die externe Evidenz systematisch aufbereiten und somit als Entscheidungshilfen dienen.

Die vorliegende Arbeit basiert auf einer systematischen Übersichtsarbeit. Deren Ergebnisse weichen von den Ergebnissen früherer Übersichtsarbeiten ab. Somit wird deutlich, dass eine kontinuierliche Neubewertung externer Evidenz notwendig ist, um effektiv die Antibiotikaverordnungen bei akuten AWI in der Primärversorgung zu reduzieren.

Im folgenden Kapitel „Methode und Material“ wird die Vorgehensweise bei der Erstellung der systematischen Übersichtsarbeit dargestellt.

2 Methode und Material

2.1 Literatur zur Erstellung einer systematischen Übersichtsarbeit

Für die Erstellung systematischer Übersichtsarbeiten liegen viele methodische Anleitungen und Empfehlungen vor. Zu den bekanntesten gehört das von der Cochrane Collaboration veröffentlichte *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* aus dem Jahr 2011 (Version 5.1) (88). Einige Kapitel dieses Handbuchs wurden aktualisiert im Juni 2017 (Version 5.2), diese sind jedoch nur Cochrane-Mitgliedern vorbehalten. Wir nutzten daher die öffentliche online-verfügbare Version 5.1. Zudem orientierten wir uns an der PRISMA-Checkliste, die einen Standard bei der Veröffentlichung von Review-Protokollen etabliert hat (89). Diese Checkliste besteht aus 17 *items*, welche ein Minimum an veröffentlichten Daten zu systematischen Übersichtsarbeiten darstellt. Das Ziel ist eine Verbesserung der Qualität von Protokollen zu systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen zu erreichen.

2.2 Allgemeines zum Aufbau einer systematischen Übersichtsarbeit

2.2.1 Fragestellung und Festlegung der Ein- und Ausschlusskriterien

Die Formulierung einer beantwortbaren, suchbaren Fragestellung ist der erste essentielle Schritt bei der Erstellung einer systematischen Übersichtsarbeit. Häufig wird dafür das PICOT-Schema genutzt. PICOT ist ein Akronym und steht für: (90)

P = *Population, Patient* (Beschreibung der Patientenpopulation)

I = *Intervention* (Beschreibung der diagnostischen oder therapeutischen Intervention)

C = *Comparison, Control* (Beschreibung der Kontrollgruppe)

O = *Outcome* (Beschreibung der erfassten Zielgröße)

T = *Time* (Beschreibung der Zeitdauer für die Erhebung der Zielgröße)

Anhand dieses Schemas werden die Ein- und Ausschlusskriterien für in Frage kommende Studien festgelegt. Ebenso wird der in die Übersichtsarbeit eingeschlossene Studientyp angegeben (z. B. RCT). Wenn bestimmte Ausschlusskriterien festgelegt wurden, sollten diese im Hinblick auf die Forschungsfrage begründet werden.

2.2.2 Literaturrecherche/Suchstrategie

Bei der Literaturrecherche sind zwei Fragen von essentieller Bedeutung:

- 1.) Wie sensitiv ist die Suche, d. h. findet man alle relevanten Studien in der Masse der Publikationen (Sensitivität)?
- 2.) Wie präzise ist die Suche, d. h. wie viele der identifizierten Studien entsprechen den Kriterien und werden letztendlich in die Übersichtsarbeit aufgenommen (Präzision)?

Das Ziel ist es, alle zu der Forschungsfrage relevanten Studien in der systematischen Übersichtsarbeit abzubilden. Um dies zu erreichen, wird empfohlen, in mehreren Datenbanken zu suchen. Ebenso sollten die vorher definierten Kriterien Eingang in den Suchterm finden und um sinnvolle Synonyme ergänzt werden. Eine Suche via *Medical Subject Headings* über die Datenbank *PubMed* wird als Ergänzung angeraten. Die Suchergebnisse bzw. Literatursuche sollte umfassend dokumentiert werden. Entsprechend der Suchergebnisse kann eine Ausweitung auf eine manuelle Suche sinnvoll sein.

2.2.3 Studienselektion

Die Erkenntnisse der systematischen Übersichtsarbeit hängen direkt von der Qualität der eingeschlossenen Studien ab. Der Prozess der Studiauswahl ist daher von großer Bedeutung und sollte von zwei ReviewerInnen unabhängig voneinander vorgenommen werden. Die Suchergebnisse aller Datenbanken werden zusammengeführt und Duplikate entfernt. Titel und Abstracts werden gescreent und offensichtlich

irrelevante Publikationen ausgeschlossen. Dieses erste Screening sollte mit einer großzügigen Haltung durchgeführt werden, um relevante Publikationen nicht zu übersehen. Die Vollversionen der potentiell relevanten Artikel werden auf die Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Bei Unklarheiten kontaktieren die WissenschaftlerInnen die AutorInnen der Originalpublikation. Nach diesem zweiten Screening vergleichen die beiden ReviewerInnen ihre Ergebnisse miteinander und diskutieren diese ggf. unter Zuhilfenahme einer objektiven dritten Reviewerin.

2.2.4 Qualitative Bewertung der eingeschlossenen Studien

Man antizipiert einen Zusammenhang zwischen der Qualität der Studiendurchführung und der Qualität der Studienergebnisse (91). Dementsprechend ist die Qualität einer systematischen Übersichtsarbeit direkt abhängig von der Qualität der eingeschlossenen Studien. Es gibt diverse Checklisten zur qualitativen Bewertung von Studien, die z. T. spezifisch für einen bestimmten Studientyp sind (z. B. QUADAS bei diagnostischen Studien) (92).

2.2.5 Datenextraktion und Datenanalyse

Die für die Fragestellung der systematischen Übersichtsarbeit relevanten Daten werden extrahiert und idealerweise in tabellarischer Form dargestellt. Fehlende relevante Informationen bzw. unklare Angaben in der Originalpublikation können durch eine Kontaktaufnahme mit den AutorInnen ggf. eingeholt werden. Die WissenschaftlerInnen beschreiben in der Arbeit, wie sie mit fehlenden Angaben umgegangen sind.

2.2.6 Strukturierte Zusammenfassung der Ergebnisse

Das für die systematische Übersichtsarbeit relevante Outcome sollte in einer angemessenen Art und Weise transparent dargestellt werden. Konfidenzintervalle, p-

Werte und weitere statistische Kenngrößen werden angegeben. Grafiken und Tabellen können zu einer klaren Darstellung der Ergebnisse genutzt werden. Bei einer Metaanalyse sollten Forest-Plots als grafische Darstellung der Ergebnisse einzelner Studien erstellt werden. Diese Forest Plots erleichtern das Erkennen von gemeinsamen Trends der eingeschlossenen Studien. In der systematischen Übersichtsarbeit ist es empfehlenswert, die Ergebnisse der Arbeit strukturiert zusammenzufassen. Häufig geschieht das mit einer tabellarischen Darstellung.

In den folgenden Kapiteln 3.3 – 3.11 wird das spezifische methodische Vorgehen bei dieser systematischen Übersichtsarbeit dargestellt.

2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Folgende Ein- und Ausschlusskriterien wurden entsprechend der Forschungsfrage festgelegt:

- Population = Diese systematische Übersichtsarbeit schloss Studien ein, die Patienten ≥ 13 Jahre mit einem oberen/unteren AWI untersuchten.
- Intervention = Eingeschlossene Studien untersuchten den Einfluss einer Intervention auf die Antibiotikaverordnungsrate.
- Control = Die beschriebene Kontrollgruppe erhielt keine Intervention (*care as usual*) oder Interventionen, die in keinem Zusammenhang mit dem Thema Antibiotikaverordnungen bei AWI stehen.
- Outcome = Der primäre Endpunkt der eingeschlossenen Studien war die Antibiotikaverordnungsrate bei oberen/unteren AWI.
- Time = Der Zeitpunkt für die Erhebung der Antibiotikaverordnungsraten wurde im Vorfeld nicht festgelegt.
- Studiendesign = Es wurden nur RCTs eingeschlossen.

Es wurden Studien eingeschlossen, die zwischen dem 01.01.2005 und dem 31.07.2016 veröffentlicht wurden. Der Beginn der Recherche im Jahre 2005 fußt auf dem Umstand, dass in diesem Jahr ein vielzitiertes Cochrane Review von Arnold et al. erschien (42). Dieses *systematic review* fasste verschiedene Interventionskonzepte

te ab dem Jahr 1966 und ihren Einfluss auf die Art und Dosierung des verschriebenen Antibiotikums bei ambulant behandelten Patienten zusammen.

Im Vergleich zu dem Cochrane-Review von 2005 ist die hier zugrundeliegende Studienauswahl fokussierter bzw. eingeschränkter. Es wurden nur Interventionskonzepte von RCTs in der Primärversorgung einbezogen. Ebenso berücksichtigten wir nur Patienten ≥ 13 Jahre mit AWI, wohingegen das Cochrane Review weitere Erkrankungen wie u. a. Harnwegsinfektionen und Kinder miteinbezog. Wir gehen davon aus, dass eine Literaturrecherche mit dem o. g. Suchterm für den Zeitraum ab 1966 zu sehr ähnlichen Suchergebnissen wie das Cochrane-Review geführt hätte. Der Unterschied besteht darin, dass wir auf Grund der fokussierten Literaturrecherche weniger Studien identifiziert hätten.

Pilotstudien sind ausgeschlossen, da sie in der Regel Machbarkeitsstudien und Grundlage für die Planung weiterer Forschungsvorhaben sind. Zudem liegen nicht ausreichend Informationen für die Schätzung der erforderlichen Fallzahlen vor. Ebenso schlossen wir nicht-randomisierte Studiendesigns und nicht auf Deutsch, Englisch oder Französisch publizierte Studien aus.

Eine Sonderrolle nehmen Kampagnen ein, die sich an die Öffentlichkeit richten und Medien wie Fernsehen, Radio, Printmedien oder das Internet einsetzen, um die Bevölkerung für das Problem der inadäquaten Antibiotikaverordnungen zu sensibilisieren. Diese wurden in dieser systematischen Literaturübersicht ebenfalls nicht berücksichtigt, da der Fokus auf dem Setting der Primärversorgung lag.

2.4 Datenbanken

Die systematische Literaturrecherche erfolgte in den Datenbanken MEDLINE und *Cochrane Library*.

MEDLINE ist eine der größten bibliographischen Datenbank im Bereich der Medizin und Biotechnologie. Diese Datenbank wird von dem US-amerikanischen *National Center for Biotechnology Information* betrieben und beinhaltet über 24 Millionen Zita-

te aus über 5600 Journals⁶. MEDLINE beinhaltet u. a. zudem die Datenbank *Pub Med Central* mit über 4,7 Mio. Publikationen⁷. Die von der *Cochrane Collaboration* betriebene Datenbank *Cochrane Library* wurde auf Grund ihrer Spezialisierung auf systematische Übersichtsarbeiten ausgewählt.

2.5 Suchterm

Für die Literaturrecherche ist die Konzeption des Suchterms essentiell. Studien, die den Einschlusskriterien entsprachen, wurden auf ihre Schlagwörter (engl.: *key words*) überprüft und ausgehend davon variiert bzw. erweitert. Eine stichprobenartige erste Literatursuche diente ebenso als Orientierung. Die hierbei identifizierten Studien und Interventionskonzepte wurden in den Suchterm einbezogen (z. B. *clinical decision support system* oder *point of care test*).

Der folgende Suchterm wurde bei „MEDLINE“ genutzt:

((antibiotic*) AND ("respiratory tract infection" OR "respiratory tract infections" OR "respiratory infection") AND (communication OR training OR "point of care test" OR "rapid strep test" OR "delayed prescribing" OR intervention* OR "electronic decision support" OR "clinical decision support system" OR "clinical decision support systems" OR "shared decision making") AND ("primary care" OR "primary health care" OR "medical care")) OR (("Anti-Bacterial Agents"[Mesh]) AND ("Respiratory Tract Infections"[Mesh]) AND ("Primary Health Care"[Mesh] OR "Physicians, Primary Care"[Mesh]))

⁶ Quelle: <https://www.nlm.nih.gov/pubs/factsheets/medline.html>;
https://www.nlm.nih.gov/bsd/num_titles.html [24.03.2018]

⁷ Quelle: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/> [24.03.2018]

Die hierin enthaltenen „*MeSH terms*“ (*Medical Subject Headings*) sind bei „PubMed“ verwendete inhaltliche, standardisierte Schlagwörter, die jeder Veröffentlichung zugeordnet werden⁸. Diese „*MeSH terms*“ sind in dem Suchterm bei „*Cochrane Library*“ nicht enthalten:

((antibiotic*) AND ("respiratory tract infection" OR "respiratory tract infections" OR "respiratory infection") AND (communication OR training OR "point of care test" OR "rapid strep test" OR "delayed prescribing" OR intervention* OR "electronic decision support" OR "clinical decision support system" OR "clinical decision support systems" OR "shared decision making") AND ("primary care" OR "primary health care" OR "medical care"))

Die einzelnen Studien von systematischen Übersichtsarbeiten, die wir über die o. g. Suchterme identifizierten, flossen in die Literaturrecherche mit ein. Zusätzlich überprüften wir die Literaturverzeichnisse der eingeschlossenen Studien hinsichtlich relevanter Veröffentlichungen auf die Ein- und Ausschlusskriterien.

2.6 Studienselektion

Die Ergebnisse der Literaturrecherche wurden unabhängig voneinander auf die o. g. Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Dafür wurden die Titel und Abstracts gescreent.

Publikationen wurden zwei Kategorien zugeordnet:

- potentiell relevante Publikation,
- eindeutig *nicht* relevante Publikation.

⁸ <https://www.nlm.nih.gov/pubs/factsheets/mesh.html> [22.04.2018]

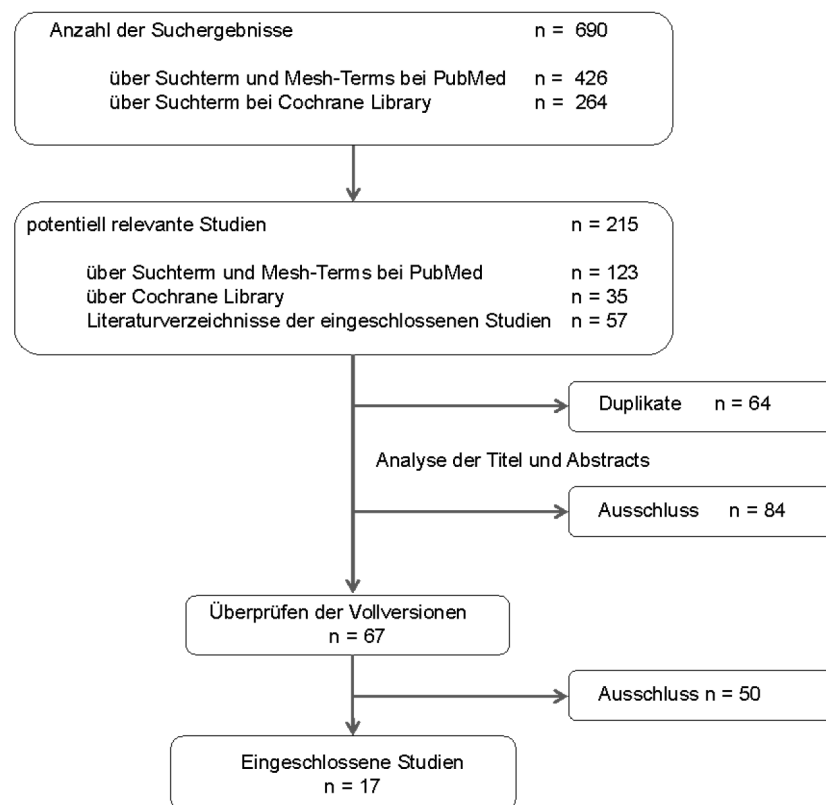
Anschließend wurden die vollständigen Originalversionen der relevanten Studien erworben.

Insgesamt wurden mit dem Suchterm 690 Ergebnisse in den beiden Datenbanken gefunden (siehe Abb. 1 „Prozess der Studienselektion“). Nach einem ersten Screening wurden 215 Studien als potentiell relevant eingestuft. Nach Bereinigung der Ergebnisse auf Duplikate (n=84) verblieben 151 Suchergebnisse. In einem zweiten Screening wurden die Titel und Abstracts nochmals auf die Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Dadurch wurden 84 Studien ausgeschlossen. Die häufigsten Ausschlussgründe waren nicht-randomisierte Studiendesigns, in Studien eingeschlossene Kinder und Studien, die nicht in der Primärversorgung (u. a. Krankenhaus) realisiert wurden.

Die verbliebenen 67 potentiell relevanten Studien wurden in der Vollversion gelesen und hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien kontrolliert.

Siebzehn Studien erfüllten die definierten Ein- und Ausschlusskriterien.

Abbildung 1: Prozess der Studienselektion



2.7 Datenextraktion und Datenaufbereitung

Die relevanten Informationen jeder eingeschlossenen Studie wurden extrahiert. Diese Daten beinhalteten zum einen Informationen zu Studiencharakteristika (z. B. Beschreibung der Intervention, Anzahl der eingeschlossenen PatientInnen und ÄrztInnen...) und zum anderen Daten über die Antibiotikaverordnungsraten.

Drei Autoren wurden auf Grund von fehlenden oder unklaren Angaben in der Publikation kontaktiert (93–95). Ein Autor stellte daraufhin unveröffentlichte Daten einer Subgruppenanalyse für die Patientengruppe ≥ 13 Jahre zur Verfügung (94).

In den Tabellen 4 bis 7 im Anhang befinden sich die Zusammenfassungen der relevanten Daten zu Studiencharakteristika und veröffentlichten Antibiotikaverordnungsraten der eingeschlossenen Studien.

2.8 Relevante Kenngrößen

Falls in der Originalarbeit verfügbar, wurden von allen eingeschlossenen Studien die absoluten und relativen Häufigkeiten der Antibiotikaverordnungen für alle Messzeitpunkte (Baseline, T1, T2) mit den jeweiligen 95 %-Konfidenzintervallen (=95 %-KI) und p-Werten extrahiert (siehe Spalte „Absolute Anzahl der Antibiotikaverordnungen (in % / 95% KI / p-Wert) für IG und KG; adjustierte OR; RR“ in Tabelle 6 und 7). Ebenso wurden Angaben zum Relativen Risiko (RR) für eine Antibiotikaverordnung im Vergleich zwischen Interventionsgruppe (IG) und Kontrollgruppe (KG) entnommen.

Die Studien lassen sich entsprechend ihres Studiendesigns in zwei Gruppen einteilen:

- Studien mit Postinterventionsdaten (Studien *ohne* Vorher-Nachher-Vergleich)
- Studien mit Baseline- und Postinterventionsdaten (Studien *mit* Vorher-Nachher-Vergleich)

Für alle eingeschlossenen Studien wurden die Antibiotikaverordnungsraten zwischen IG und KG zu den jeweiligen Messzeitpunkten verglichen und die Differenz in Prozentpunkten ausgedrückt (siehe Spalte „Unterschied der Antibiotikaverordnungsraten zwischen Studienarmen (in %) / Differenz von Differenzen für Antibiotikaverordnungen zwischen IG und KG“ in Tabelle 6 und 7).

Die Odds Ratio (OR) für eine Antibiotikaverordnung in den IG und KG wurde berechnet (siehe Spalte „OR für Antibiotikaverordnungen (95% KI, p-Wert)“ in Tabelle 6 und 7). *Odds* steht hierbei für „Chancen“ und erlaubt eine Aussage darüber, um welchen Faktor höher oder niedriger es Antibiotikaverordnungen in der IG im Vergleich zur KG gibt. Es wird in diesem Sinne beschrieben, wie hoch die Chance einer Antibiotikaverordnung in der IG im Vergleich zur KG ist. Im Gegensatz dazu erlaubt das RR eine Aussage über den Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber einem Risikofaktor (in diesem Fall IG oder KG) und dem Risiko, ein Antibiotikum verschrieben zu bekommen. Für die Berechnung des RR sind kumulative Inzidenzen nötig. Da absolute Häufigkeiten für eine Antibiotikaverordnung häufig fehlten, fiel die Entscheidung auf die Berechnung der OR.

Mit der folgenden Vierfeldertafel und Formel lässt sich das Chancenverhältnis (= Odds Ratio) berechnen:

Anzahl der Personen mit ...

	<i>Intervention</i>	<i>Keine Intervention</i>
<i>Antibiotikaverordnung</i>	<i>a</i>	<i>b</i>
<i>Keine Antibiotikaverordnung</i>	<i>c</i>	<i>d</i>

$$\text{Odds Ratio} = \frac{a/c}{b/d} = \frac{a \times d}{b \times c}$$

Eine OR = 1 bedeutet, dass die Chance einer antibiotischen Therapie in beiden Gruppen gleich groß ist bzw. dass es keinen Unterschied zwischen den Gruppen gibt. Eine OR < 1 bedeutet, dass die Chance einer Antibiotikaverordnung in der IG im Vergleich zur KG kleiner ist. Bei Werten > 1 ist die Chance einer Antibiotikaverordnung größer in der KG.

In der Studie von Gonzales et al. beträgt zum Messzeitpunkt T2 die OR 0,53 zwischen IG 2 und KG. Das bedeutet, dass in der Interventionsgruppe 2 die Chance ein Antibiotikum verschrieben zu bekommen um den Faktor 0,53 kleiner ist als in der KG.

2.9 Besondere Berechnungen für Studien mit Baseline- und Postinterventionsdaten

Für Studien mit Baseline- und Postinterventionsdaten lassen sich die Veränderungen der Antibiotikaverordnungsraten im zeitlichen Verlauf in den IG und KG darstellen. Es erfolgte eine Berechnung der Differenzen der Antibiotikaverordnungsraten zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten innerhalb eines Studienarms (Spalte „Absolute

Reduktion der Antibiotikaverordnungen (in %)“ in Tabelle 6). Zum Beispiel kam es bei der Studie von Gonzales et al. in der Interventionsgruppe 1 zu einer Reduktion der Antibiotikaverordnungen von 11,7 % im Vergleich zur Baseline.

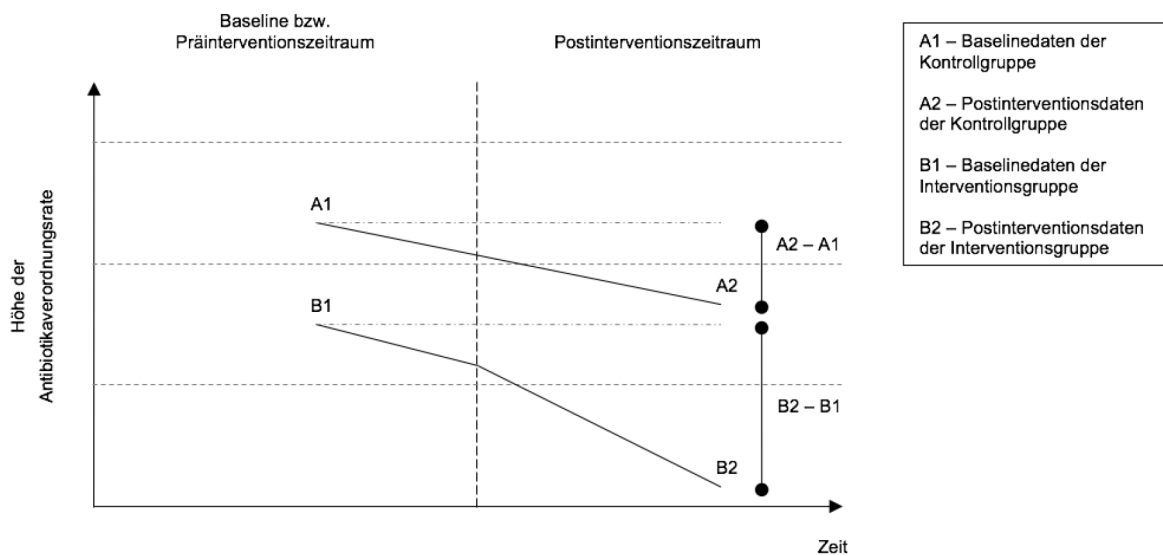
Studien mit einem Vorher-Nachher-Vergleich erlauben mit Hilfe der Methode der Differenz von Differenzen (DID, engl.: *difference in differences*) eine realistischere Darstellung des Interventionseffekts.

2.9.1 Differenz von Differenzen

Es gilt die Annahme, dass IG und KG sich nur durch das Vorhandensein der Intervention unterscheiden. Beide Studiengruppen weisen die gleichen Rahmenbedingungen auf und ohne die Exposition der Intervention entwickeln und verhalten sich beide Gruppen gleich (engl.: *parallel trend assumption*) (96).

Im Rahmen dieser systematischen Übersichtsarbeit bedeutet das, dass sich die Antibiotikaverordnungsrate in der IG und KG gleich entwickeln. Dennoch kann die Antibiotikarate auch zeitlichen Trends unterliegen oder durch unbekannte Faktoren beeinflusst werden. Dadurch kann es zu Veränderungen der Antibiotikarate völlig unabhängig von der Intervention kommen. Die DID berücksichtigt diese zeitlichen Trends und erhebt die Antibiotikarate für IG und KG vor und nach der Intervention (97). Die Unterschiede der beiden Gruppen werden miteinander verglichen und erlauben eine Aussage über die tatsächliche Effektstärke der Intervention (siehe Abbildung 2: „Differenz von Differenzen“). Die DID benötigt die Differenz der Antibiotikaverordnungsrate nach und vor der Intervention für die IG ($B_2 - B_1$) und die KG ($A_2 - A_1$). Die DID berechnet sich dann wie folgt: $(B_2 - B_1) - (A_2 - A_1)$.

Abbildung 2: Differenz von Differenzen⁹



2.10 Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien

Die Aussagekraft einer systematischen Übersichtsarbeit hängt direkt von der methodischen Qualität der eingeschlossenen Studien ab (92). Das *Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials* wurde als Grundlage für die methodische Bewertung genutzt (88). Diese von der *Cochrane Collaboration* entwickelte Checkliste enthält sieben *items*, anhand derer das Risiko für das Vorhandensein häufiger *bias* eingeschätzt wird. Der Begriff *bias* bezeichnet in der mathematischen Statistik systematische Fehler bzw. Verzerrungen, die bei der Durchführung oder Analyse einer Studie auftreten können und somit das Studienergebnis verfälschen (98).

Mit Hilfe dreier Kategorien (hohes, niedriges und unklares Risiko für das Vorhandensein eines *bias*) werden die folgenden *items* bzw. *bias* überprüft:

⁹ In Anlehnung an: <https://www.mailman.columbia.edu/research/population-health-methods/difference-difference-estimation>

Tabelle 1: Items des *Cochrane Collaborations's tool for assessing risk of bias in randomised trials*

Items des " <i>Cochrane Collaborations's tool for assessing risk of bias in randomised trials</i> "	Bias
<p>Erstellung eines Zufallsschemas für die Zuweisung der Studienteilnehmer in Intervention oder Kontrolle</p> <p>(engl.: <i>random sequence generation</i>)</p>	<p>Selektionsbias</p> <p>(engl.: <i>selection bias</i>)</p> <p>fehlerhafte, nicht-repräsentative Rekrutierung und Auswahl der Studienteilnehmer</p>
<p>Verborgene Zuweisung der Studienteilnehmer in IG oder KG</p> <p>(engl.: <i>allocation concealment</i>)</p>	
<p>Verblindung von Studienteilnehmern und Wissenschaftlern</p> <p>(engl.: <i>blinding of participants and personnel</i>)</p>	<p>Bias bei der Durchführung der Studie</p> <p>(engl.: <i>performance bias</i>)</p> <p>unterschiedliche Rahmenbedingungen für IG und KG (IG und KG unterscheiden sich nicht nur hinsichtlich der Intervention)</p>
<p>Verblindung bzw. Neutralität bei der Auswertung der Studienendpunkte</p> <p>(engl.: <i>blinding of outcome assessment</i>)</p>	<p>Bias bei der Auswertung der Ergebnisse</p> <p>(engl.: <i>detection bias</i>)</p> <p>Fehlerhafte Bewertung der Studienergebnisse (z. B. durch unterschiedliche Messinstrumente, subjektive Auswertung durch Wissenschaftler)</p>
<p>Unvollständige Daten zum Studienendpunkt</p> <p>(engl.: <i>incomplete outcome data</i>)</p>	<p>Verfälschung durch unvollständige Daten (engl.: <i>attrition bias</i>)</p> <p>Zu hohe drop out-Raten oder durch Nicht-Einhalten des Studienprotokolls</p>

Selektives Veröffentlichen von Studienergebnissen (engl.: <i>selective reporting</i>)	Veröffentlichungsbias (engl.: <i>reporting bias</i>) Veröffentlichte Studienergebnisse sind nicht repräsentativ für die gesamten Studienergebnisse.
Andere systematische Fehler (engl.: <i>other bias</i>)	Andere bias (engl.: <i>other bias</i>) Andere systematische Fehler, die das Studienergebnis verzerren können

2.11 Darstellung des Interventionseffekts

Die in dieser systematischen Übersichtsarbeit eingeschlossenen Studien weisen u. a. große Unterschiede hinsichtlich des Studienaufbaus (faktoriell, zwei- oder mehrarmige Studiendesigns) und des Zeitpunkts der Erhebung der Antibiotikaverordnungsraten (2 Wochen bis 3,5 Jahre nach Intervention). Neun Studien führten keine Baselineerhebung durch und erlauben somit keinen Vorher-Nachher-Vergleich. Ebenso unterschied sich das Niveau der Antibiotikaverordnungsraten erheblich sowie die Darstellung des Interventionseffekts. Eine gepoolte Darstellung der Effektgröße mit Cohen's d war aus diesen Gründen nicht möglich.

Unter der Prämisse, dass erhöhte Antibiotikaverordnungsraten einen negativen Einfluss auf die Entwicklung bakterieller Resistenzraten haben, ist der erhoffte Interventionseffekt der eingeschlossenen Studien die Senkung dieser erhöhten Antibiotikaverordnungsraten. Es gibt bisher keine eindeutigen Erkenntnisse darüber, welches Ausmaß an Reduktion eine klinische Relevanz besitzt. Die in dieser systematischen Übersichtsarbeit erarbeitete Definition erfolgte in Ermangelung von veröffentlichten Expertenkonsensus zu klinisch relevanten Antibiotikareduktionen. Eine Differenz bzw. ein Unterschied von 10 % deckt sich mit Empfehlungen einer kürzlich aktualisierten Leitlinie zur konservativen Therapie des akuten, subakuten und chronischen Rückenschmerzes, die eine Schwelle von 10 % als moderaten Effekt bei der Reduk-

tion von Schmerzen und beim Zugewinn an körperlicher Funktionstüchtigkeit ansehen (99).

Aus diesen Gründen wurden zwei eigene Definitionen für eine klinisch relevante Reduktion festgelegt, die sich am Studiendesign orientieren:

- Studien mit Post-Interventionsdaten

Dieses Studiendesign erlaubt nur einen direkten Vergleich zwischen IG und KG. Aussagen über die Antibiotikaverordnungsraten vor der Intervention sind nicht möglich.

Ein Unterschied zwischen IG und KG von mindestens 10 Prozentpunkten in den Antibiotikaverordnungsraten zugunsten der IG wird als klinisch relevanter Interventions-effekt erachtet.

- Studien mit Baseline und Postinterventionsdaten

In diesem Fall wird eine Differenz in Differenzen von mindestens 10 Prozentpunkten zugunsten der IG als klinisch relevant erachtet.

Die Antibiotikaverordnungsraten der beiden Studiengruppen werden grafisch dargestellt.

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung der eingeschlossenen Studien

Siebzehn randomisierte kontrollierte Studien entsprechen den Einschlusskriterien (s. Tabellen 4 und 5). Davon sind 13 Studien cluster-randomisierte kontrollierte Studien, die auf Ebene des Arztes, der Arztpraxis oder von Weiterbildungsgruppen Cluster bilden (86,93–95,100–108). Die restlichen vier Studien randomisierten auf individueller Patientenebene (109–112). Die Mehrheit der RCTs setzte ein zweiarmiges Studiendesign ein (86,93–95,103,104,106,107,109–112). Die verbliebenen Studien nutzten ein dreiarmiges (100,101) oder faktorielles Studiendesign (102,105,108).

Alle cluster-randomisierten Studien führten eine clusteradjustierte statistische Auswertung der Studienergebnisse durch. Die Anzahl der teilnehmenden StudienärztInnen variierte erheblich und lag zwischen 6 und 573 ÄrztInnen. Die Mehrzahl der Studien wurde in Europa realisiert, sechs Studien in Nordamerika (95,101,103,104,108,110) und eine in Asien (112). Eine Studie wurde im Rahmen eines multinationalen Forschungsprojekts in sechs europäischen Ländern durchgeführt (Belgien, Spanien, Wales, England, Polen, Niederlande) (105). Veröffentlichte Baselinedaten liegen für sieben RCTs vor (86,94,101,105–108). Elf Studien erhoben die Rate verschriebener Antibiotika direkt nach der initialen Konsultation (86,93,101,102,105–109,111,112).

3.2 Primäre Studienendpunkte

Die Antibiotikaverordnungsraten wurden direkt von den StudienärztInnen (86,100,105,106,111), von ApothekerInnen (100,110), von WissenschaftlerInnen (112) oder über die Auswertung digitaler Patientendaten erhoben (93,95,101–104,107,108). Vier RCTs implementierten für die Erhebung der Antibiotikaverordnungsraten eine spezielle Software (94,101,103,104).

Bei der Erhebung der Antibiotikaverordnungsraten unterscheidet man zwischen der initialen Antibiotikaverordnungsrate und dem Nacherhebungszeitraum. Der Zeitraum für die Registrierung der initialen Antibiotikaverordnungsrate lag bei den eingeschlossenen Studien zwischen dem Moment des ersten Arzt-Patienten-Kontaktes oder einem Zeitraum von bis zu 28 Tagen nach der initialen Konsultation.

Die Nacherhebungszeiträume unterscheiden sich bei den eingeschlossenen Studien und beziehen sich auf verschiedene Zeitfenster.

Sechs Studien verfolgten die Antibiotikaverordnungsraten über einen Zeitraum von 12 bzw. 18 Monaten nach erfolgter Intervention (95,108,109). Drei RCTs untersuchten die Rate verschriebener Antibiotika 12 Monate (86,93) oder 3,5 Jahre (113) nach Intervention über einen Zeitraum von bis zu wenigen Monaten.

3.3 Sekundäre Studienendpunkte

Die sekundären Studienendpunkte umfassten patientenbezogene Endpunkte (z. B. Rekonsultationsrate (100–103,105,106,108), Patientenzufriedenheit (100,102,109), Haltung der Patienten gegenüber einer antibiotischen Therapie bei AWI (112), Anzahl der Tage bis zur Genesung (102,105,106,109,111)), Endpunkte zum ärztlichen Antibiotikaverordnungsverhalten (z. B. Rate der leitliniengerecht verordneten Antibiotika (103,104,111), verschriebene Antibiotikaklasse (93–95,111), Antibiotikaverordnungsrate für spezifische AWI (93,107) und diagnosebezogene Endpunkte (z. B. Anzahl der Röntgen-Thoraxaufnahmen (106), Anzahl der Streptokokkenschnelltests (111))).

Vier Studien erhoben *keine* statistisch signifikanten Unterschiede zwischen IG und KG bei den sekundären Endpunkten (86,100–102). Eine Studie machte keinerlei Angaben zu sekundären Endpunkten (110).

3.3.1 Unterschiede bei patientenbezogenen sekundären Endpunkten

Vier Studien erhoben Unterschiede in den patientenbezogenen sekundären Endpunkten (105,108,109,112). Die Patientenzufriedenheit war höher in der IG (76,3 % vs. 63,2 % der Patienten waren mindestens sehr zufrieden mit der Behandlung; $p = 0.03$) (109). Patienten hatten ein größeres Wissen über AWI ($p < 0.001$) (112) und die Rekonsultationsrate innerhalb von 30 Tagen nach einer initialen Konsultation *ohne* verschriebenes Antibiotikum war höher (1,41 % vs. 0,43 % in der KG; $p < 0.001$) (108).

In der IG mit dem ärztlichen Kommunikationstraining war die Anzahl der Tage bis zur Genesung erhöht im Vergleich zur KG (adjustierter Risiko-Quotient in der IG 0.83; $p = 0.002$) (105).

3.3.2 Unterschiede bei diagnosebezogenen sekundären Endpunkten

Hinsichtlich der diagnosebezogenen Endpunkte unterschied sich die Rate durchgeführter Röntgen-Thoraxaufnahmen. Diese war niedriger in der IG (55,4 % vs. 76 %; $p = 0.004$) (106).

3.3.3 Unterschiede bei arztbezogenen sekundären Endpunkten

In der Studie von Gulliford et al. betrug die Antibiotikaverordnungsrate bei Patienten mit Husten und akuter Bronchitis in der IG signifikant weniger (-2,49 %; 95 %-KI = 0,15 % - 4,83 %; $p = 0.030$) (107).

Vier Studien registrierten die verschriebene Antibiotikaklasse (93–95,111). Die Studie von Llor et al. differenzierte jedoch nicht in IG und KG, sodass sie in der tabellari-schen Übersicht fehlt (111) (siehe Tabelle 2). Zwei dieser vier Studien registrierten eine signifikante Zunahme der Verordnung von Penicillinen mit engem Wirkungsspektrum (93,94). Die Verschreibung von Tetrazyklinen und Makroliden sank signifi-kant in der IG von Gjølstad et al., während die Verordnung von Makroliden in der KG

signifikant stieg (94). In der Studie von McGinn et al. unterschied sich lediglich die Verordnung von Chinolonen in einem signifikanten Bereich zugunsten der IG (9,9 % vs. 19,6 %; $p = 0.02$) (95).

Vier Studien gingen über diese reine Registrierung hinaus und interpretierten, ob die Verschreibung eines Antibiotikums indiziert bzw. adäquat war (103,104,108,111). Die Definitionen der indizierten Antibiotikaverordnung unterschieden sich jedoch. Die beiden Studien von der Forschungsgruppe um Linder et al. und Meeker et al. definierten Diagnosen, bei denen eine antibiotische Therapie mit großer Wahrscheinlichkeit indiziert (z. B. Otitis media, Sinusitis, Pneumonie) bzw. nicht-indiziert ist (unspezifische AWI wie z. B. akute Bronchitis, Nicht-Streptokokken Pharyngitis) (103,104,108). Llor et al. verstanden unter einer nicht-indizierten antibiotischen Therapie die Verordnung eines Antibiotikums bei Patienten *mit* Infektion durch Streptokokken der Serogruppe A (GAS) und fehlender Antibiotikaverordnung sowie Patienten *ohne* GAS-Infektion mit verschriebenem Antibiotikum (111). Der Nachweis von GAS erfolgte mittels Rachenabstrich und anschließender mikrobiologischer Untersuchung.

Linder et al. erprobten den Effekt einer Softwarebasierten Entscheidungshilfe. In Konsultationen, in denen diese Entscheidungshilfe eingesetzt wurde, war die Antibiotikarate für Diagnosen mit indizierter Antibiose höher als in Konsultationen, in denen *keine* Entscheidungshilfe zum Einsatz kam (88 % vs. 59 %; Odds Ratio = OR = 5,0; 95 %-KI = 2,9–8,6) (103). Nicht-indizierte Antibiotika wurden in Konsultationen, in denen die ärztliche Entscheidungshilfe eingesetzt wurde, weniger verordnet (32 % vs. 43 %, $p = 0.004$) (104). Meeker et al. konnte in sieben IG Reduktionen zwischen 15,6 % und 19,5 % mit Hilfe dreier Interventionen (alleine oder in Kombination) erreichen (108) (für Details, siehe Tabelle 6 und 7).

In der Studie von Llor et al. war die Rate inadäquat verordneter Antibiotika größer in der KG im Vergleich zur IG, die den Streptokokkenschnelltest verwendete (60 % vs. 26,9 % in der IG; $p < 0.001$).

Tabelle 2: Einfluss der Intervention auf die verschriebene Antibiotikaklasse

Studie	Studien-arm	Antibiotikaverordnungsraten						
		Penicilline mit engem Wirkungsspektrum	Penicilline mit breitem Wirkungsspektrum	Cephalosporine	Makrolide	Chinolone	Tetrazykline	andere Antibiotikaklassen
Bjerrum et al. 2006 Spanien eingeschlossene Diagnose: obere/untere AWI (z. B. akute Otitis media, Tonsillitis, Pharyngitis, Laryngitis, Sinusitis, COPD, Pneumonie)	IG T0	0,6 % (95 %-KI: 0,0 %–2,3 %)	60,7 % (95 %-KI: 55,1 %–66,1 %)	4,4 % (95 %-KI: 2,4 %–7,3 %)	17,9 % (95 %-KI: 13,9 %–22,6 %)	6,3 % (95 %-KI: 3,9 %–9,5 %)	0,3 % (95 %-KI: 0,0 %–1,7 %)	9,8 % (95 %-KI: 6,7 %–13,6 %)
	IG T1	7,9 % (95 %-KI: 5,3 %–11,2 %)	65,3 % (95 %-KI: 60,0 %–70,3 %)	0,9 % (95 %-KI: 0,2 %–2,5 %)	7,0 % (95 %-KI: 4,5 %–10,2 %)	7,0 % (95 %-KI: 4,5 %–10,2 %)	0,0 % (95 %-KI: 0,0 %–1,1 %)	11,9 % (95 %-KI: 8,7 %–15,9 %)
	KG T1	1,0 % (95 %-KI: 0,4 %–2,0 %)	70,2 % (95 %-KI: 66,7 %–73,6 %)	4,7 % (95 %-KI: 3,2 %–6,5 %)	10,2 % (95 %-KI: 8,9 %–12,6 %)	6,5 % (95 %-KI: 4,9 %–8,6 %)	0,1 % (95 %-KI: 0,0 %–0,8 %)	7,3 % (95 %-KI: 5,5 %–9,5 %)
Gjelstad et al. 2013 Norwegen eingeschlossene Diagnosen: akute obere/untere AWI (z. B. Bronchitis, Tonsillitis,	IG T0	43,8 %	8,75 %	k. A.	26,6 %	k. A.	19,3 %	1,23 %
	IG T1	53,2 % (p < 0.001)	8,71 % (p = 0.948)	k. A.	22,9 % (p = 0.003)	k. A.	13,6 % (p < 0.001)	1,20 % (p = 0.876)
	KG T0	43,5 %	10,0 %	k. A.	25,5 %	k. A.	19,3 %	1,43 %

Pneumonia, Sinusitis)	KG T1	41,7% (p=0.045)	9,78% (p=0.682)	k. A.	27,8% (p=0.006)	k. A.	19,2% (p=0.821)	1,46% (p=0.908)
McGinn et al. 2013 USA eingeschlossene Diag- nosen: Pharyngitis, Pneumonie		Penicilline		Cephalo- sporine	Makrolide	Chinolone	Tetrazykline	andere Anti- biotikaklas- sen
	IG T1	24,0 %		1,2 %	65,5 %	9,9 %	k. A.	k. A.
	KG T1	22,2 % (p = 0.75)		1,3 % (p = 0.82)	58,8 % (p = 0.29)	19,6 % (p = 0.02)	k. A.	k. A.
Abk.: AWI - Atemwegsinfektion, k. A. - keine Angabe, IG - Interventionsgruppe, KG - Kontrollgruppe, T0 - Baseline, T1 – Postinterventionszeitraum; 95 %-KI – 95 % Kon- fidenzintervall								

3.4 Bewertung der methodischen Studienqualität

3.4.1 Bewertung des Risikos für Bias in den eingeschlossenen Studien

Die Bewertung der methodischen Studienqualität erfolgte anhand des *Cochrane Collaborations's tool for assessing risk of bias in randomised trials* (88). Das Vorliegen eines Bias wird drei Kategorien zugeordnet: hohes, niedriges oder unklares Risiko. Ein unklares Risiko liegt vor, wenn eine Studie unklare oder fehlende Angaben vorweist.

Bei der Betrachtung der einzelnen Studien und der folgenden Zusammenfassung wurde der Punkt *Blinding of participants and personnel* vernachlässigt, weil dieser in den meisten Fällen aus methodischen Gründen nicht zu erfüllen war. Eine Teilnahme an einer schulenden Intervention ist ohne das Wissen der Teilnehmer nicht möglich.

Insgesamt gab es nur sechs Studien, bei denen es *kein* hohes Risiko für einen systematischen Fehler gab (94,102,105,107,109,111). Von diesen sechs Studien wies als einzige Studie nur Gulliford et al. ein vorwiegend niedriges Risiko auf (107). Sie stellt somit die am besten bewertete Studie dar. Bei den verbliebenen fünf Studien überwog das unklare Risiko für einen *bias* in drei Studien (102,105,111). Bei der Studie von Cals et al. aus dem Jahr 2010 liegt zu gleichen Teilen ein unklares sowie ein niedriges Risiko für einen Bias vor (109). Die Studie von Gjelstad et al. nimmt eine Sonderrolle ein, da bei allen Punkten ein unklares Risiko vorlag.

Vier Studien wurden überwiegend bzw. in der Hälfte der Kategorien mit einem hohen Risiko für einen Bias bewertet (93,95,106,112). Diese Studien stellen somit die am schlechtesten bewerteten Studien dar.

Die verbliebenen sieben Studien weisen eine sehr heterogene Bewertung auf (86,100,101,103,104,108,110). In zwei Studien überwiegt das niedrige (100,110) oder das unklare Risiko für das Vorliegen eines *bias* (103,104). Bei einer Studie besteht ein ausgewogenes Verhältnis bei der Bewertung der methodischen Qualität (101). Bei zwei Studien liegt eine sehr heterogene Verteilung vor: Bei Altiner et al.

überwiegt die Bewertung eines unklaren Bias, in der Studie von Meeker et al. das niedrige Risiko neben einem hohen und unklaren Risiko.

Abbildung 3: Bewertung der methodischen Studienqualität

	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective Reporting	other bias
Bjerrum et al. 2006	—	?	—	?	—	—	—
Briel et al. 2006	—	+	—	+	+	—	+
Altiner et al. 2007	?	?	—	?	?	—	—
Cals et al. 2009	?	?	—	?	+	+	?
Cals et al. 2010	+	+	—	?	+	?	?
Linder et al. 2009	?	?	—	?	+	—	?
Linder et al. 2010	—	?	—	?	+	—	?
Llor et al. 2010	+	?	—	?	?	?	+
Worrall et al. 2010	+	—	—	?	+	—	+
Gjelstad et al. 2013	?	?	—	?	?	?	?
Gonzales et al. 2013	—	?	—	+	?	—	+
Little et al. 2013	+	+	—	?	?	?	?
McGinn et al. 2013	?	?	—	?	—	—	—
Andreeva et al. 2014	?	?	—	—	—	—	—
Gulliford et al. 2014	+	+	—	?	?	+	+
Meeker et al. 2016*	+	+	+	?	?	+	—
Hui Min Lee et al. 2016	—	—	?	?	?	+	—

Legende:

*inklusive veröffentlichter Daten aus Studienprotokoll



hohes
Risiko



niedriges
Risiko



unklares
Risiko

3.4.2 Vergleich des Risikos für Bias zwischen den eingeschlossenen Studien

Die Bewertung der methodischen Studienqualität offenbarte unter den eingeschlossenen Studien große Unterschiede (siehe Abb. 4: „Vergleich des Risikos für Bias zwischen den eingeschlossenen Studien“).

Insgesamt ist zu betonen, dass in den meisten Punkten bei der methodischen Bewertung die Kategorie „unklar“ vergeben wurde. Viele Studien machen demzufolge ungenügende Angaben. Somit ist das Vorliegen eines *reporting* bzw. *publication bias* eine nicht zu unterschätzende Quelle für die Verzerrung der Studienergebnisse. Das zeigt sich auch in der Bewertung der Punkte *Selective reporting* und *Incomplete outcome data*, die überwiegend mit einem unklaren oder hohen Risiko bewertet wurden.

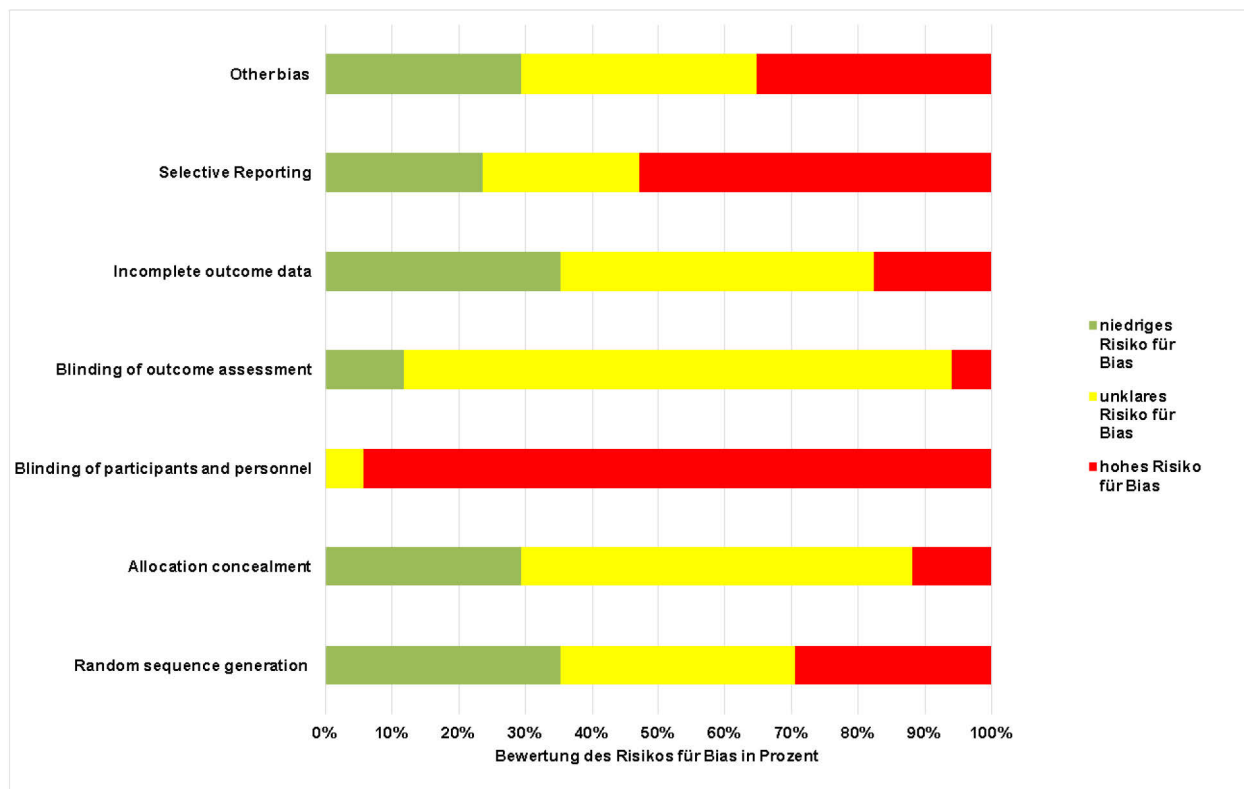
Ebenso spielt der Hawthorne-Effekt eine mögliche Rolle bei dem Punkt *Selective Reporting*. Viele teilnehmende StudienärztInnen waren sich bewusst, dass die Rate verordneter Antibiotika gemessen wurde, da sie diese in unterschiedlicher Form dokumentieren mussten (via elektronischer Patientenakte, CDSS, Papierform). Das Messen dieser Kenngröße kann also durch die bewusste Studienteilnahme verzerrt sein und unter der „realen“ Verordnungsrate liegen. Für den Punkt *Random sequence generation* liegen gemischte Ergebnisse vor: Sechs Studien hatten ein niedriges Risiko und fünf Studien ein hohes Risiko für das Vorliegen eines *bias*. Bei sechs Studien war das Vorliegen eines *bias* unklar. In der Mehrheit der Fälle wurden von Computern generierte Zufallslisten erstellt, oftmals fehlten genaue Angaben oder es wurde technisch nicht adäquat randomisiert, weil z. B. der Zeitpunkt der Randomisierung nicht einheitlich war (93,100) oder die Kontrollgruppe durch vorherige Studienteilnahme kontaminiert wurde (101,104). Bei den Punkten *Allocation Concealment* und *Incomplete outcome data* überwiegt das Vorliegen eines unklaren Risikos (zehn bzw. acht Studien mit unklarer Bewertung). Gründe für die schlechte Bewertung waren das Fehlen einer *intention-to-treat-Analyse*, welche alle einst randomisierten Patienten in der Analyse berücksichtigt. Eine Verzerrung durch das Weglassen dieser *drop outs* in der Auswertung (zu Gunsten einer Analyse via *per-protocol*) kann eine Verzerrung der Ergebnisse bedingen. Der Punkt *Blinding of participants and personnel* war in den meisten Studien (16

Studien) aus methodischen Gründen nicht möglich, z. B. ist eine Schulung von ÄrztInnen ohne deren bewusstes Wissen unmöglich.

In 14 Studien war das Risiko für einen systematischen Fehler beim *Blinding of outcome assessment* unklar. Wer die Studiendaten erhob, zusammenführte und ausgewertet wurde in den 14 Studien nicht berichtet.

Gründe für das Vorliegen von anderen Bias (*other bias*) waren u. a. Unterschiede in den Baseline-Verordnungsraten zwischen IG und KG (86), das Fehlen einer Baseline-Erhebung für die KG (93) sowie unterschiedlich große Studiengruppen (93,108). Diese Tatsachen deuteten auf einen Selektionsbias hin. Bei einigen Studien wurde das unklare Risiko für das Vorliegen eines anderen Bias vergeben. Die Dokumentation der Antibiotikaverordnungsraten in Papierform oder mittels elektronischer Daten könnte eine potentielle Fehlerquelle darstellen, wenn diese vom Arzt selbst dokumentiert wurde. Verordnungen wurden möglicherweise nicht schriftlich vermerkt und ein *Blinding of outcome assessment* dadurch nicht gewährleistet (103–105,109).

Abbildung 4: Vergleich des Risikos für Bias zwischen den eingeschlossenen Studien



3.5 Beschreibung der teilnehmenden PatientInnen

Die von uns eingeschlossenen Studien rekrutierten PatientInnen ≥ 13 Jahre mit akuten oberen/unteren AWI. Das durchschnittliche Alter der PatientInnen war vergleichbar und lag zwischen 40–53 Jahren. Die Anzahl der eingeschlossenen PatientInnen variierte erheblich und reichte von 149–1 115 359.

3.6 Beschreibung der teilnehmenden ÄrztInnen

Die eingeschlossenen RCTs rekrutierten ÄrztInnen der Primärversorgung, die niedergelassen in Praxen oder in Kliniken der medizinischen Grundversorgung (engl.: *Primary care clinics*) arbeiteten.

3.7 Beschreibung der Interventionen

In den folgenden Abschnitten werden die Inhalte der verschiedenen Interventionen vorgestellt. Eine Zusammenfassung der Interventionseffekte – geordnet nach Interventionsart – folgt unter dem Punkt 3.8 „Effekt der Intervention auf die Antibiotikaverordnungsraten bei akuten Atemwegsinfektionen“.

3.7.1 Multifacettierte Interventionen

Unter multi-facettierten Interventionen versteht man im Allgemeinen komplexe Interventionen, die aus mindestens zwei Komponenten bestehen (114). Diese Definition wird in dieser systematischen Übersichtsarbeit um eine inhaltliche Dimension erweitert: Es werden darunter Interventionen verstanden, die unterschiedliche Aspekte des inadäquaten Antibiotikaverordnungsverhaltens adressieren. Nach dieser Definition setzten zwölf Studien multifacettierte Interventionen ein (86,93,94,100–102,102–105,107,109).

3.7.2 ÄrztInnen-zentrierte Interventionen

Zwölf RCTs setzten Interventionen ein, die sich direkt an ÄrztInnen richten (86,93,94,100–102,104,105,107–110). Diese Interventionen verfolgen vier unterschiedliche Strategien:

- Eine Wissensvermittlung über die leitliniengerechte Diagnostik und Therapie akuter AWI vor dem Hintergrund steigender bakterieller Resistenzraten erfolgt in interaktiven Seminaren (93,94,100), durch die Verteilung von gedrucktem Lern- und Infomaterial (100,101) und Feedback über das eigene Verschreibungsverhalten (93,94,100–102,104,108).
- Das ärztliche Kommunikationstraining zielt auf das Phänomen des Verordnungsdrucks ab: Durch ein Ansprechen der Patientenerwartung bezüglich Antibiotika und durch ein Ernstnehmen der Beschwerden kann diesem adäquat begegnet werden. Die ÄrztInnen werden im Rahmen von Präsenzveranstaltungen oder durch web-basierte Interventionen/E-Learning geschult (86,100,102,105).
- Die Strategie des abwartenden Verschreibens (engl.: *Delayed Prescribing*) beinhaltet, dass mit PatientInnen (bei denen ein Antibiotikum primär nicht indiziert ist) vereinbart wird, erst ein Rezept einzulösen, wenn die Beschwerden sich nach einem festgelegten Zeitraum verschlechtert haben oder persistieren (48). Die Gruppe um Cals et al. kombinierte diese Strategie mit der Messung des CRP mittels POCT (109). Gjelstad et al. integrierten das abwartende Verschreiben in eine Software. Dort gaben die ÄrztInnen an, ob das *delayed prescribing* eingesetzt wurde und wenn ja, wie viele Tage bis zum Einlösen des Rezeptes mit der Patientin vereinbart wurden (94). In der Studie von Worrall et al. wurden zwei Arten des abwartenden Verschreibens miteinander verglichen: Ein Rezept für ein Antibiotikum, das gleich eingelöst werden kann, wurde mit einem Rezept verglichen, das erst 48 Stunden nach der Konsultation gültig ist (110). Gulliford et al. implementierten das Konzept des abwartenden Verschreibens in der digitalen ärztlichen Entscheidungshilfe (107).

- Unmittelbares Softwarefeedback wurde aktiviert, wenn eine Ärztin in der digitalen Patientenakte die Verordnung eines Antibiotikums dokumentierte. Die Ärztin wurde aufgefordert die Gründe für das Verordnen anzugeben (108).

3.7.3 PatientInnen-zentrierte Interventionen

Fünf Studien setzten PatientInnen-zentrierte Interventionen ein (86,101,103,107,112). Vier Studien nutzten dabei Patientenbroschüren mit Informationen über AWI (86,101,103,107). In einer Studie wurde zusätzlich ein Wartezimmerposter mit Informationen zur Gefahr der bakteriellen Resistenzentwicklung und dem ärztlichen Verordnungsdruck als Ursache für ein Zuviel-Verschreiben verwendet (86). Die Forschungsgruppen um Linder et al. und Gulliford et al. machten Gebrauch von einer elektronischen Entscheidungshilfe. Diese bot auch die Möglichkeit Patienteninformationen auszudrucken. In der Studie von Linder et al. ist die Anzahl der ausgedruckten und ausgehändigten Patienteninformationen nicht erhoben worden. Bei dem RCT von Gulliford et al. war die Zahl der gedruckten Patientenbroschüren sehr gering: Die Subgruppe der ÄrztInnen mit der häufigsten Nutzung der elektronischen Entscheidungshilfe druckte bei 1000 Arzt-Patienten-Kontakten nur 25 Patienteninformationen aus.

In einer anderen Studie klärten StudienwissenschaftlerInnen die teilnehmenden PatientInnen vor der Konsultation über die Ursachen oberer AWI auf (112).

3.7.4 Diagnose-zentrierte Interventionen

Zwölf Studien implementierten Interventionen, die die Ärztin bei dem Prozess der Diagnosestellung unterstützen (48,93,95,101–104,106–109,111). Die von uns identifizierten Studien nutzten die Bestimmung des C-reaktiven Proteins (CRP) und den Schnelltest zum Antigennachweis von Streptokokken der Serogruppe A (Streptokokken-Schnelltest) bei der Diagnostik und Therapieplanung akuter AWI. Diese Messungen erfolgten mit sog. *Point-of-Care Tests* (POCT). Die POCT können in der

Arztpraxis durchgeführt werden und liefern schnelle Ergebnisse, die eine Behandlungsrelevanz haben (115).

Häufig wurden diese POCT mit anderen Interventionselementen kombiniert, u. a. mit dem ärztlichen Kommunikationstraining (102,105) oder mit der Strategie des abwartenden Verschreibens (109). In der Studie von Little et al. erfolgte die Einweisung in die Handhabung des CRP POCT via internetbasierter Schulung (105). Die anderen Studien, die POCT einsetzten, nutzten dafür Präsenzveranstaltungen und/oder schriftliche Informationsmaterialien. Der Streptokokken-Schnelltest wurde mit Feedback zum eigenen Verschreibungsverhalten kombiniert (93) oder auch als alleinige Intervention eingesetzt (111). Eine andere Studie setzte den CRP POCT ebenso als einzige Intervention ein (106).

Sechs Studien setzten elektronische Systeme zur Unterstützung der Diagnosefindung ein (CDSS, engl.: *Clinical Decision Support Systems*) (95,101,103,104,107,108). Diese Systeme fragen bestimmte Symptome ab (Husten, Halsschmerzen...) und nutzen diese Erhebung als Basis für eine Therapieempfehlung.

Die Studien von Linder et al. und McGinn et al. betteten einen Score zur Diagnostik eines bakteriellen AWI oder einer Pneumonie/Streptokokken-Pharyngitis in ihr elektronisches CDSS ein (95,103,104). Eine andere Studie von Gulliford et al. verknüpfte das elektronische CDSS mit den digitalen Patientenakten. Bei Eingabe eines akuten AWI in die Patientenakte wurden Forschungserkenntnisse zur antibiotischen Therapie bei AWI angezeigt. Die Forschungsgruppe um Gonzales et al. verglich zwei Arten der diagnose-zentrierten Intervention: Ein elektronisches CDSS wurde mit einer analogen Version des CDSS (Poster mit Diagnostikalgorithmus) verglichen. Inhaltlich unterschieden sich die beiden Versionen nicht (101).

Teilnehmende ÄrztInnen erhielten in der Studie von Meeker et al. unmittelbares Softwarefeedback. ÄrztInnen bekamen bei einer eingegebenen AWI-Diagnose eine Liste mit alternativen Behandlungsmöglichkeiten für Antibiotika. (108).

3.8 Effekt der Intervention auf die Antibiotikaverordnungsraten bei akuten Atemwegsinfektionen

In den Tabellen 6 und 7 im Anhang sind die Ergebnisse der Studien mit Prä- und Postinterventionsdaten sowie für Studien mit Postinterventionsdaten dargestellt. Zwölf Studien konnten statistisch signifikante Reduktionen der Antibiotikaverordnungsraten in den IG verzeichnen (86,93–95,101,102,105–109,111).

In fünf RCTs gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied der Antibiotikaraten zwischen IG und KG (100,103,104,110,112).

Alle drei Studien mit einem faktoriellen Studiendesign konnten eine statistisch signifikante Senkung der Antibiotikaraten erzielen (105,108,109). Studien, die Verordnungsraten von weniger als 20 % registrierten, konnten keine statistisch signifikante Reduktion erreichen (100,112).

Eine grafische Darstellung der Antibiotikaverordnungsraten der eingeschlossenen Studien mit Prä- und Postinterventionsdaten ist in den Abbildungen 5 und 6 ersichtlich.

3.8.1 Studien mit Prä- und Postinterventionsdaten

Insgesamt wurden acht Studien eingeschlossen, die Prä- und Postinterventionsdaten zu den Antibiotikaverordnungen veröffentlichten (86,93,94,101,105–108).

Die Baseline-Verordnungsraten unterschieden sich stark voneinander und erstreckten sich über einen Bereich von 24 % (108) bis hin zu 80 % (101) (siehe Tabelle 6 und Abbildung 5). Alle Studien fanden einen statistisch signifikanten Unterschied der Antibiotikaverordnungsraten zwischen oder innerhalb der verschiedenen Studienarme. In der Studie von Altiner et al. fallen die großen Unterschiede bei den Baseline-Verordnungsraten auf (36,4 % in der IG vs. 54,7 % in der KG) (86), was für einen Selektionsbias sprechen kann. Ebenso konnten sich die nach 6 Wochen beobachteten Senkungen der Antibiotikaverordnungen nicht halten und es kam zu einem Anstieg 12 Monate nach Intervention (siehe Abbildung 5).

Vier Studien konnten eine klinisch relevante Reduktion der Antibiotikaverordnungsraten von mehr als 10 Prozentpunkten erreichen (93,101,105,106).

Gjelstad et al. verzeichnete eine statistisch signifikante Senkung der Antibiotikaverordnungsraten von -1,52 % in der IG im Gegensatz zu einem Anstieg von +1,7 % in der KG. Dennoch ist die klinische Bedeutung dieser Senkung nicht relevant. Bei einem Vergleich der Prä- und Postinterventionsdaten liegen die Veränderungen der Antibiotikaverordnungsraten in der IG zwischen +0,3 % und -23 % (86,105). Die Veränderungen in der KG lagen zwischen +12,9 % und -13,1 % (106,108). Die Unterschiede in den Antibiotikaverordnungsraten zwischen IG und KG zu einem Postinterventionszeitpunkt reichen von -34 % bis +6,2 % (106,108).

3.8.2 Studien mit Postinterventionsdaten

Neun Studien veröffentlichten nur Antibiotikaverordnungsraten für den Zeitraum nach der Intervention (95,100,102–104,109–112).

Das Niveau der Antibiotikaverordnungsraten unterschied sich stark und lag zwischen 13,5 % (100) und 67 % (109) (siehe Tabelle 7 und Abbildung 6). Nur vier Studien konnten einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen IG und KG verzeichnen (95,102,109,111). Von diesen vier Studien konnten nur drei einen klinisch relevanten Unterschied zwischen IG und KG von mindestens 10 Prozentpunkten verbuchen (102,109,111). Der Vergleich der Antibiotikaverordnungsraten zwischen IG und KG offenbart Unterschiede zwischen +2,9 % bis -44 % zugunsten der IG (102,112).

Abbildung 5: Grafische Darstellung der Antibiotikaverordnungsraten bei Studien mit Prä- und Postinterventionsdaten

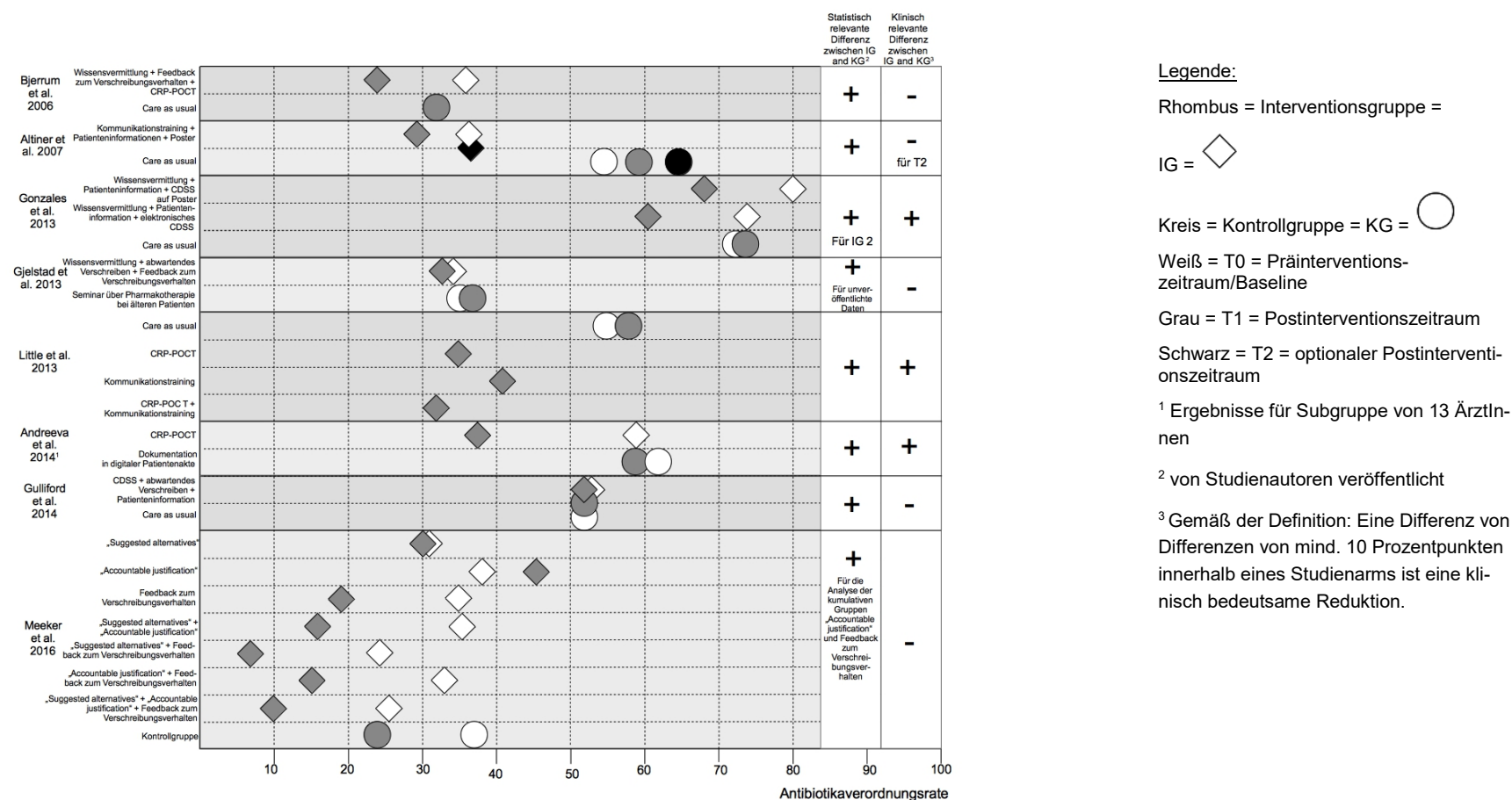
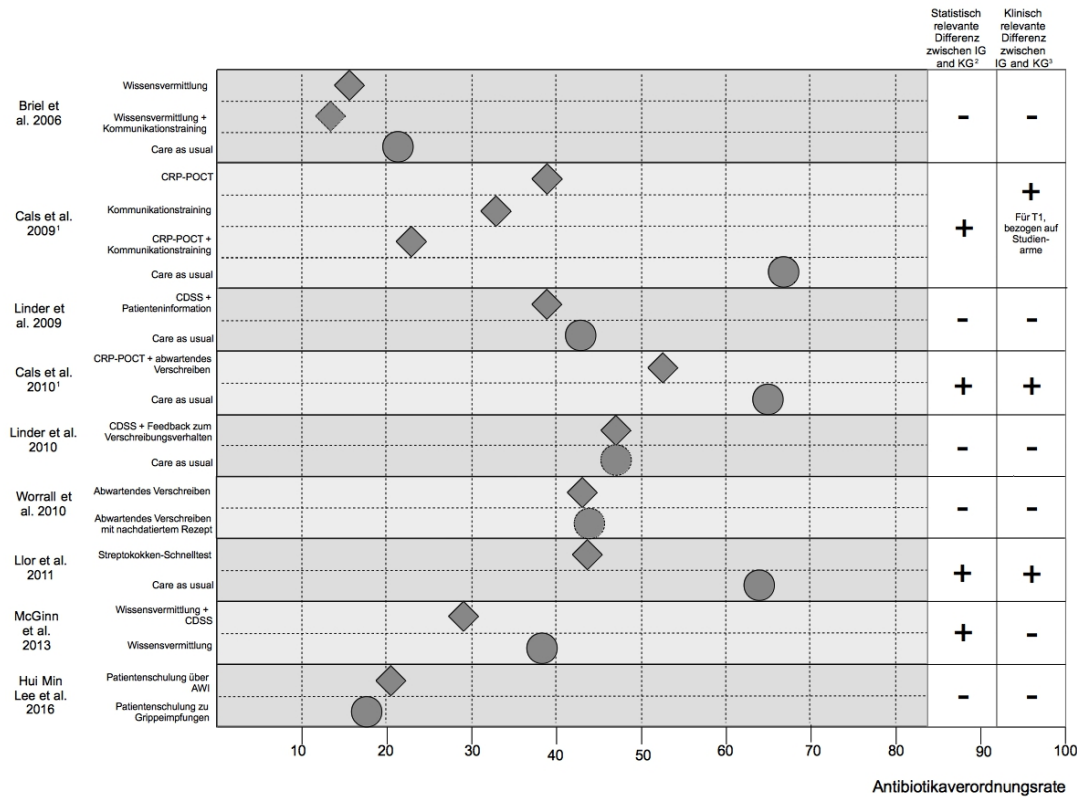


Abbildung 6: Grafische Darstellung der Antibiotikaverordnungsraten bei Studien mit Postinterventionsdaten



Legende:

Rhombus = Interventionsgruppe = IG =

Kreis = Kontrollgruppe = KG =

Grau = T1 = Postinterventionszeitraum

¹Cals et al. 2009 und Cals et al. 2010: Antibiotikaverordnungsraten des Patientensamples zu T2 (28 Tage nach Konsultation) beinhaltet die Verordnungsraten zu T1 (direkt nach Konsultation). Antibiotikaverordnungsraten für die jeweiligen Studienarme liegen nur für T1 vor.

3.8.3 Effekte von Interventionen mit einem Interventionselement

Neun Studien setzten Interventionen ein, die nur aus einem Interventionselement bestanden (95,100,102,105,106,108,110–112). Drei der neun Studien verwendeten ein faktorielles Studiendesign, das die Auswertung von *single element interventions* erlaubte (102,105,108). Die Interventionen beinhalteten Diagnose- (95,102,105,106,108,111), ÄrztInnen-(100,102,105,108,110) oder PatientInnen-zentrierte Interventionsansätze (112).

Sechs dieser acht Studien verzeichneten statistisch signifikante Ergebnisse (95,102,105,108,109,111): 19

- In der Studie von McGinn et al. betrug die Antibiotikaverordnungsrate zwei Wochen nach Initialkonsultation in der IG mit dem CDSS 29 % und in der KG 38 % ($p = 0.008$) (95).
- Das ärztliche Kommunikationstraining (T1: 36 % in der IG vs. 45 % in der KG, OR = 0,69; 95 %-KI: 0,54–0,87; $p < 0.0001$) und der CRP POCT (T1: 33 % in der IG vs. 48 % in der KG; OR = 0,54; 95 %-KI: 0,42–0,69, $p < 0.0001$) erbrachten statistisch signifikante Ergebnisse im Vergleich zu den jeweiligen KG in der Studie von Little et al (105). Die Antibiotikaverordnungsraten wurden direkt nach der Initialkonsultation erfasst.
- Die Rate verschriebener Antibiotika innerhalb eines Zeitraums von zwei Wochen nach Konsultation war in der CRP POCT-Gruppe 40,6 %, in der KG hingegen 71,8 % ($p = 0.0001$) in der Studie von Andreeva et al (106).
- Meeker et al. implementierte innerhalb des faktoriellen Studiendesigns drei Interventionselemente, die allein oder in Kombination eingesetzt wurden. Die Intervention „Suggested Alternatives“ führte zu keiner signifikanten Senkung der Antibiotikaverordnungsraten ($p = 0.66$). Die Interventionen „Accountable Justification“ und „Peer Comparison“ – beides ÄrztInnen-zentrierte Interventionen – verzeichneten signifikante Unterschiede in der Rate inadäquat verordneter Antibiotika zugunsten der Interventionen ($p < 0.001$) (108). Die Verordnungsrate wurde während der Initialkonsultation erfasst.

- Der von Llor et al. eingesetzte Streptokokken-Schnelltest war erfolgreich: Nach der Initialkonsultation verordneten in der IG nur 44 % der ÄrztInnen ein Antibiotikum. In der KG waren es 64 % ($p < 0.001$) (111).
- Cals et al. beobachteten eine Differenz der Antibiotikaverordnungsraten von 13,4 % in der IG mit dem CRP POCT im Vergleich zur KG ($p < 0.01$) (102) in einem Zeitraum von 28 Tagen nach dem ersten Arzt-Patienten-Kontakt. In einer Nacherhebung 3,5 Jahre später konnten diese Interventionseffekte sich nicht als nachhaltig erweisen (113). In der Gruppe mit dem ärztlichen Kommunikationstraining kam es zu einer um 25 % niedrigeren Antibiotikaverordnungsrate im Vergleich zur KG. Dieser Interventionseffekt hielt sich auch 3,5 Jahre später: PatientInnen in der Interventionsgruppe erhielten signifikant weniger Antibiotika als in der KG ($p < 0.02$).

Drei RCTs beobachteten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen IG und KG: Worrall et al. registrierten keinen Unterschied zwischen dem abwartenden Verschreiben mit einem nachdatierten Rezept für ein Antibiotikum und dem üblichen abwartenden Verschreiben (110). Eine Schulung der PatientInnen zu akuten oberen AWI im Vergleich zur KG resultierte ebenso in keinem statistisch relevanten Ergebnis in der Studie von Hui et al. (20,6 % vs. 17,7 % in der KG; OR = 1,20; $p = 0.313$) (112). Die IG in der Studie von Briel et al., die nur ein Seminar über AWI für ÄrztInnen einsetzte, konnte kein statistisch signifikantes Ergebnis vorweisen (100).

Insgesamt konnten vier Studien mit *single element interventions* klinisch bedeutende Interventionseffekte erzielen (102,105,106,111). Cals et al und Little et al. bilden hierbei eine Ausnahme: Das faktorielle Studiendesign erlaubte auch die Analyse einzelner Interventionsbausteine. Diese beinhaltete den CRP POCT bzw. das ärztliche Kommunikationstraining. Demnach umfassen unsere vier Studien sechs *single element interventions*. Vier dieser sechs Interventionselemente sind diagnose-zentrierte Interventionsansätze. Die Mehrheit stellte der CRP POCT dar (102,105,106), nur eine Studie setzte den Streptokokkenschnelltest ein (111). Die Studien von Cals et al. und Little et al. testeten ebenfalls erfolgreich das ärztliche Kommunikationstraining.

3.8.4 Effekte von multifacettierten Interventionen

Multifacettierte Interventionen bestehen aus mehreren Komponenten und enthalten in den meisten Fällen Elemente, die zwei der drei „Ebenen“ ansetzen: ÄrztInnen, PatientInnen oder Diagnosestellung (86,93,100–105,107–109). Gemäß dieser Auffassung, können multifacettierte Interventionen sich auch nur an eine Zielgruppe richten, wenn unterschiedliche inhaltliche Angriffspunkte in der Intervention enthalten sind: Drei Studien setzten zwei ÄrztInnen-zentrierte Interventionen ein, die dennoch zu den multifacettierten Interventionen zählen und unter dem Punkt 3.8.4.2 „Effekte von multifacettierten Interventionen, die sich an ÄrztInnen richten“ detaillierter besprochen werden. (94,100,108).

3.8.4.1 Effekte von multifacettierten Interventionen, die an mindestens zwei Ebenen ansetzen (Ärztin, Patientin oder Diagnosestellung)

PatientInnen-zentrierte Interventionen wurden in den meisten Fällen als zusätzlicher Interventionsbaustein innerhalb von multifacettierten Interventionen implementiert. Dazu zählten schriftliche Patienteninformationen und Wartezimmerposter (86,101,103,107).

Fünf RCTs kombinierten ÄrztInnen- und Diagnose-zentrierte Interventionselemente (93,102,104,105,109). Von diesen fünf konnten vier Studien die Antibiotikaverordnungsraten statistisch signifikant senken (93,102,105,109). Die Studien von Cals et al. aus dem Jahr 2009 und 2010 sowie von Little et al. erfüllten zudem unsere Definition einer klinisch bedeutsamen Senkung der Antibiotikaverordnungsraten (102,105,109). In der 2010 von Cals et al. veröffentlichten Studie kam es in der IG zu einer Reduktion der Antibiotikaverordnungsraten von 12 % (RR für Verordnung eines Antibiotikums in der IG = 0.81, 95% KI: 0.62–0.99). Bjerrum et al. beobachteten eine Antibiotikaverordnungsrate von 24 % in der IG (KG 32 %) ein Jahr nach durchgeführter Intervention. In dem RCT von Little et al. führte die Kombination des ärztlichen Kommunikationstrainings und des CRP POCT zu einer statistisch signifikanten Senkung der Antibiotikaverordnungsraten im Vergleich zur KG (58 % vs. 32 %; $p <$

0.001). Dieselbe Interventionskombination wurde in der Studie von Cals et al. aus dem Jahr 2009 eingesetzt: Bei der initialen Konsultation auf Grund eines AWI betrug die Antibiotikaverordnungsrate in der IG 23 % (95% KI: 11.6–34.6) und war erheblich niedriger als in der KG (67 %; 95% KI: 53.9–79.5). Linder et al. veröffentlichten 2010 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen IG und KG.

Zwei Studien vereinten Interventionselemente, die sich an sämtliche Zielgruppen richteten und zu statistisch signifikanten Studienergebnissen führten (101,107): In der Studie von Gulliford et al. kam es zu einer subtilen Senkung der Antibiotikaverordnungen von 53 % auf 52 % in den 12 Monaten nach Intervention. Die Verordnungsrate von 52 % in der KG blieb konstant. Der adjustierte durchschnittliche Unterschied zwischen IG und KG betrug laut den Studienautoren 1,85 % ($p = 0.038$) zugunsten der IG. Gonzales et al. registrierten eine Senkung um 12 Prozentpunkte in der IG mit dem analogen CDSS (Poster). In der Gruppe mit dem elektronischen CDSS kam es zu einer Reduktion von 13 Prozentpunkten. Beide IG beobachteten im Gegensatz zur KG statistisch signifikante Reduktionen der Antibiotikaverordnungen ($p = 0.003$; $p=0.01$). Untereinander unterschieden sie sich in dieser Hinsicht nicht ($p = 0.67$).

Zwei Studien setzten die Kombination von PatientInnen-zentrierten mit ÄrztInnen- oder Diagnose-zentrierten Interventionselementen ein (86,103): In der Studie von Linder et al. aus dem Jahr 2009 konnte die Kombination von Patienteninformationen mit einem CDSS eine statistisch nicht-signifikante Reduktion von 4 % in der IG bewirken. Die Forschungsgruppe um Altiner et al. erhob eine Antibiotikaverordnungsrate von 36,7 % ein Jahr nach der Intervention in der IG (Patienteninformationen, War-tezimmerposter und ärztliches Kommunikationstraining). Die Verordnungsrate in der KG lag zu dem Zeitpunkt bei 64,8 %.

3.8.4.2 Effekte von multifacettierten Interventionen, die sich an ÄrztInnen richten

Drei Studien setzten Interventionskonzepte ein, die aus ÄrztInnen-zentrierten Elementen bestehen (94,100,108). Gjelstad et al. beobachteten eine Reduktion der Antibiotikaverordnungsraten von 1,5 % in der IG ($p = 0.027$). In der KG kam es zu einem Anstieg von 1,7 % ($p = 0.002$). Bei dieser Analyse dienten die ärztlichen Fortbildungsgruppen (engl.: *continuing medical education groups*) mit ihren Verschreibungsraten als Basis der Berechnung. In der Studie von Briel et al. führte die Schulung der ÄrztInnen zu akuten AWI in Kombination mit ärztlichem Kommunikationstraining zu einem Unterschied der Antibiotikaverordnungsraten von 7,9 % im Vergleich zur KG. Dieser Unterschied war nicht statistisch signifikant. Die Kombination der Interventionen „*Accountable Justification*“ (Eingabe einer Freitext-Begründung für die Verschreibung eines Antibiotikums mittels elektronischer Patientenakte) und Feedback zum Verschreibungsverhalten in dem RCT von Meeker et al. resultierte nicht in einem statistisch signifikanten Studienergebnis.

3.8.5 Klinische Relevanz der Interventionseffekte

Nur sechs der eingeschlossenen 17 Studien erfüllten die Definition eines klinisch bedeutsamen Interventionseffekts (101,102,105,106,109,111). Drei Studien weisen ein dreiarmliges bzw. faktorielles Studiendesigns auf, sodass eine Studie mehr als ein erfolgreiches Interventionskonzept enthält (101,102,105). Insgesamt sprechen wir also von elf klinisch relevanten Interventionskonzepten.

Die Tabelle 3 „Klinisch und statistisch erfolgreiche Interventionskonzepte“ gibt eine Übersicht der Studien mit klinisch relevanten Senkungen der Antibiotikaverordnungen.

Die elf Interventionskonzepte verteilen sich auf fünf multifacettierte Interventionen (101,102,105,109) und sechs Interventionen mit einem Baustein (102,105,106,111).

Vier der sechs Interventionen, die nur aus einem Element bestehen, nutzten diagnose-zentrierte Interventionen (102,105,106,111). Es handelte sich bei allen um POCT:

Drei bestimmten die Konzentration des CRP (102,105,106), eine Studie setzte den Streptokokken-Schnelltest ein (111). Zwei Studien implementierten das ärztliche KT als *single element intervention* (102,105). Dementsprechend enthielten klinisch erfolgreiche Interventionskonzepte mit einem Baustein nur ÄrztInnen- sowie Diagnose-zentrierte Interventionen.

In drei der fünf multifacettierten Interventionskonzepte wurden ÄrztInnen- und Diagnose-zentrierte Elemente kombiniert (102,105,109). In allen drei Studien war die Diagnose-zentrierte Intervention der CRP POCT. Der POCT wurde mit dem abwartenden Verschreiben (109) oder mit dem ärztlichen KT (102,105) kombiniert.

Nur eine Studie verglich zwei multifacettierte Interventionen miteinander (101). Diese beiden Interventionen kombinierten ÄrztInnen-, PatientInnen- und Diagnose-zentrierte Interventionen und unterschieden sich nur in der Art der Diagnose-zentrierten Intervention. Eine Software zur Unterstützung der Diagnosefindung wurde mit einer Papiergestützten klinischen Entscheidungshilfe verglichen.

Für alle elf klinisch-erfolgreichen Interventionskonzepte lässt sich zusammenfassend sagen, dass neun eine Diagnose-zentrierte Intervention einsetzten (101,102,105,106,109,111). In sechs von neun Fällen war es das CRP POCT (102,105,106,109). Das ärztliche KT war Bestandteil von vier klinisch-erfolgreichen Interventionen (102,105). PatientInnen-zentrierte Interventionen spielten nur bei einer Studie eine Rolle und da auch nur in Kombination mit anderen Bausteinen (101).

Tabelle 3: Klinisch und statistisch erfolgreiche Interventionskonzepte

Studie	multi-facettierte Intervention	Intervention mit einem Baustein	Diagnose-zentrierte Intervention	ÄrztInnen-zentrierte Intervention	PatientInnen-zentrierte Intervention	Details zur Intervention
Cals et al. 2009	x		x	x		KT + CRP POCT
Cals et al. 2009		x		x		KT
Cals et al. 2009		x	x			CRP POCT
Cals et al. 2010	x		x	x		CRP POCT + Abwartendes Verschreiben
Llor et al. 2011		x				Streptokokken-Schnelltest
Gonzales et al. 2013	x		x	x	x	Software zur Unterstützung der Diagnosefindung + Wissensvermittlung + Feedback zum Verschreibungsverhalten + Patientenbroschüren
Gonzales et al. 2013	x		x	x	x	Analoges System zur Unterstützung der Diagnosefindung + Wissensvermittlung + Feedback zum Verschreibungsverhalten + Patientenbroschüren
Little et al. 2013	x		x	x		KT + CRP POCT
Little et al. 2013		x		x		KT
Little et al. 2013		x	x			CRP POCT
Andreeva et al. 2014		x	x			CRP POCT

Legende: CRP - C-reaktives Protein, KT - Kommunikationstraining, POCT - Point-of-Care Test

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Zwölf der eingeschlossenen 17 Studien konnten in einem statistisch signifikanten Umfang die Antibiotikaverordnungsraten senken (86,93–95,101,102,105–109,111). Im Gegensatz dazu waren nur sechs RCTs mit insgesamt 11 Interventionskonzepten (Differenz auf Grund mehrarmiger oder faktorieller Studiendesigns) in der Lage, die Antibiotikaverordnungsraten in einem klinisch relevanten Maß zu senken (101,102,105,106,109,111).

Bei der Analyse der eingesetzten Interventionen in diesem *systematic review* zeichnen sich zwei Trends ab: Zum einen nimmt die Bedeutung von diagnose-zentrierten Interventionen zu, die eine Optimierung der diagnostischen Vorgehensweise anvisieren. Dazu gehören der CRP-POCT, der Streptokokken-Schnelltest sowie algorithmenbasierte Entscheidungshilfen (engl.: *Clinical decision support systems* = CDSS). Zum anderen hat sich das ärztliche Kommunikationstraining mit dem Ziel der Förderung der Partizipativen Entscheidungsfindung in den letzten Jahren als häufig implementierte und effektive Intervention etabliert.

Alle klinisch erfolgreichen Interventionen folgten diesen Trends und setzten diagnose-zentrierte Elemente wie POCT oder CDSS alleine oder in Kombination mit ÄrztInnen-zentrierten Interventionen wie dem Kommunikationstraining oder Wissensvermittlung ein. Das abwartende Verschreiben sowie PatientInnen-zentrierte Interventionen spielen eine untergeordnete Rolle und werden häufig nur als zusätzliche Elemente integriert. Sowohl multifacettierte Interventionen (101,102,105,109) als auch Interventionen mit nur einem Bestandteil konnten Antibiotikaverordnungen in einem klinisch relevantem Ausmaß senken (102,105,106,111). Dementsprechend ist dieses Merkmal weniger bedeutsam hinsichtlich der Effektivität der Intervention.

In dieser Arbeit hat sich das Antibiotikaverordnungsniveau als großer Einflussfaktor auf die Auswahl der passenden Intervention herauskristallisiert. Die sich daraus ergebende Einteilung in Hoch-, Mittel- oder Niedrigverordnungsländer ist für die Wahl

einer klinisch effektiven Intervention richtungsweisend. In Ländern mit niedrigem bis mittlerem Verordnungsniveau (Deutschland, Niederlande, Schweiz, Norwegen, Singapur) scheinen das ärztliche Kommunikationstraining sowie Feedback zum eigenen Verschreibungsverhalten effektiv die Antibiotikaverordnungsraten senken zu können. Hervorzuheben ist, dass für das Kommunikationstraining als einzige Intervention Langzeitdaten vorliegen, die nachhaltige Reduktionen von Antibiotikaverordnungen bei akuten AWI zeigen (113). In Niedrigverordnungs-ländern wie der Schweiz – mit Verordnungsraten von unter 20 % – konnten die eingeschlossenen Studien keine statistisch sowie klinisch relevanten Senkungen der Antibiotikaverordnungen verzeichnen. Bei Verordnungsraten in einem empfohlenen Bereich von 15 %–20 % sollte der Fokus weniger auf einer weiteren Reduktion, als vielmehr auf einer Optimierung der verordneten Antibiotikaklasse liegen. In Ländern mit hohen Antibiotikaverordnungsraten (Spanien, USA, Russland) sind diagnose-zentrierte Interventionen wie CRP POCT, Streptokokken-Schnelltest oder algorithmenbasierte Entscheidungshilfen vielversprechende Ansätze, um inadäquat hohen Antibiotikaverordnungen zu begegnen. Auffällig hierbei ist, dass in allen fünf US-amerikanischen Studien *clinical decision support systems* eingesetzt wurden (95,101,103,104,108). Ein direkter Vergleich der hier eingeschlossenen Studien ist auf Grund der großen Heterogenität in Bezug auf Verordnungsraten, Durchführung einer Baselineerhebung und Länge der Nachbeobachtungszeiträume nicht möglich. Große Unterschiede bei den Antibiotikaverordnungsraten innerhalb und zwischen verschiedenen Ländern schränken die Interpretation und Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Gegebenheiten ein. Es ist wahrscheinlich, dass Studienergebnisse durch regionale Unterschiede und Faktoren zum Großteil beeinflusst werden. Diese Übersichtsarbeit zeigt, dass Entwicklungs- und Schwellenländer in der Forschung massiv unterrepräsentiert sind. Alle RCTs stammen aus Industrieländern. Die Frage, welche Interventionen in Nicht-Industrieländern effektiv die Antibiotikaverordnungsraten senken können, bleibt demzufolge unbeantwortet.

4.2 Diskussion der Ergebnisse im Hinblick auf existierende Literatur

Diese systematische Übersichtsarbeit ordnet sich in eine Reihe bereits veröffentlichter Übersichtsarbeiten ein. Diese untersuchten u. a. den Einfluss von PEF oder öffentlicher Kampagnen auf die Antibiotikaverordnungsraten (60,61). Andere Arbeiten fassten Studien mit dem Ziel der Reduktion von Antibiotikaverordnungen bei Kindern zusammen oder analysierten nur ÄrztInnen-zentrierte Interventionen (116,117). Eine Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2005 zählt zu den am häufigsten zitierten (42). Diese schließt neben AWI auch andere Infektionen mit ein (Infektionen der Haut und des Harntrakts) und berücksichtigt neben RCTs auch andere Studientypen. Im Gegensatz dazu fokussiert die vorliegende Arbeit nur auf RCTs in der Primärversorgung. Ebenso wurden nur AWI berücksichtigt bei PatientInnen ≥ 13 Jahre. Studien mit öffentlichkeitswirksamen Kampagnen oder in einem Krankenhaussetting wurden nicht berücksichtigt. Im Gegensatz zu dem Review aus dem Jahr 2005 zeigt diese systematische Übersichtsarbeit, dass neben multifacettierten Interventionen auch Interventionen mit nur einem Baustein erfolgreich sein können. Insbesondere diagnosezentrierte Interventionen wie der CRP POCT oder der Streptokokken-Schnelltest können effektive Interventionen mit nur einem Baustein sein. Die Rolle des Kommunikationstrainings und der PC-gestützten CDSS hat in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen und konnte in dem älteren Review daher weniger Berücksichtigung finden. Elektronische CDSS zeigen uneinheitliche Ergebnisse in dieser aktuellen Übersichtsarbeit und bestätigen die Vermutung des Reviews aus dem Jahr 2005 (101,103,104). Interventionen, die allein auf die Schulung von ÄrztInnen zur Senkung von Antibiotikaverordnungsraten setzen, scheinen veraltet zu sein und werden nicht mehr als alleinige Intervention getestet. Dieser Trend zeichnete sich bereits 2005 ab. Andere Übersichtsarbeiten bestätigen, dass eine alleinige PatientInnen-zentrierte Intervention sowie in Kombination mit ÄrztInnen-Schulung moderat bis wenig erfolgreich ist (117,118). Das abwartende Verschreiben spielt eine weniger bedeutende Rolle als 2005. In den hier eingeschlossenen Studien wurde es nur in vier RCT u. a. mit dem CRP POCT kombiniert (94,107,109,110). Als alleiniger Interventionsansatz wurde es nur in einer Studie getestet und als nicht erfolgreich befunden (110).

Die Übersichtsarbeit von Coxeter et al. aus dem Jahr 2015, die den Einfluss von PEF auf die Antibiotikaverordnungen bei akuten AWI untersuchte, bestätigt viele Erkenntnisse dieser vorliegenden Arbeit. Die dort eingeschlossenen neun RCT sind hinsichtlich der PatientInnen, der Art der Intervention sowie der Darstellung der Effektgröße sehr heterogen, was eine Metaanalyse aller identifizierten Studien erschwert bzw. deren Aussagekraft limitiert. Entwicklungs- und Schwellenländern sind ebenfalls nicht repräsentiert. In der Arbeit von 2015 fanden sich Kurzzeiteffekte (bis sechs Wochen nach Konsultation) in der PEF-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Aussagen über Langzeiteffekte sowie Hospitalisationen oder PatientInnenzufriedenheit sind nicht möglich gewesen (60).

In dieser vorliegenden Arbeit sind vier Studien vertreten, die das Kommunikationstraining als Instrument zur Umsetzung von Partizipativer Entscheidungsfindung implementierten (86,100,102,105) – in zwei Studien als Ergänzung zum CRP POCT (102,105).

4.3 Stärken und Schwächen

In dieser systematischen Übersichtsarbeit wurden ausschließlich RCTs eingeschlossen, da sie in therapeutischen Fragestellungen als Goldstandard gelten. Daher basieren die Ergebnisse dieses *systematic reviews* auf Studien der höchsten Evidenzklasse.

Die Analyse der eingeschlossenen Studien unter dem Gesichtspunkt der klinisch relevanten Antibiotikareduktionen ist neu und bis zum jetzigen Zeitpunkt nicht erfolgt. Die Definition einer klinisch bedeutsamen Reduktion von Antibiotikaverordnungen wurde in Ermangelung von veröffentlichtem Expertenkonsensus in dieser Dissertation erarbeitet. Diese nach subjektiven Kriterien erstellte Definition deckt sich mit Empfehlungen einer kürzlich aktualisierten Leitlinie zur konservativen Therapie des akuten, subakuten und chronischen Rückenschmerzes, die eine Schwelle von 10 % als moderaten Effekt bei der Reduktion von Schmerzen und beim Zugewinn an körperlicher Funktionstüchtigkeit ansehen (99). Zudem ist eine Differenz von 10 % ein einfach zu erfassendes Maß.

Studien mit dem Ziel der Reduktion von Antibiotikaverordnungen bei akuten AWI unterscheiden sich erheblich. Insbesondere liegen sehr heterogene Daten bei der Länge und Anzahl der Erhebungszeiträume, bei der Darstellung der verordneten Antibiotika und beim Antibiotikaverordnungsniveau vor. In dieser Arbeit ist es dennoch gelungen, diese sehr heterogenen Studien im Hinblick auf statistisch sowie klinisch relevante Interventionen zusammenzufassen. Eine Metaanalyse bzw. eine gepoolte Darstellung der Interventionseffekte ist auf Grund der Vielzahl an fehlenden statistischen Kenngrößen (u. a. p-Werte, absolute Anzahl von Antibiotikaverordnungen) nicht möglich gewesen. Dennoch ist es gelungen, einen Überblick der Interventionseffekte auf die Antibiotikaverordnungsraten zu geben. Die Abbildungen 5 und 6 zeigen die großen Unterschiede bei den Baselineverordnungsraten und den Einfluss der Interventionen auf die Verordnungsraten. Dabei werden große Unterschiede zwischen verschiedenen Ländern (Hoch- vs. Niedrigverordnungsland) offenbar. Die Verordnungsraten in einer Schweizer Studie lag bei 13,5 %, eine US-amerikanische Studie erhob eine Baseline-Rate von 80 % (100,101). Ebenso zeigten sich erhebliche Unterschiede in den Antibiotikaverordnungsraten innerhalb eines Landes. Fünf eingeschlossene US-amerikanische Studien erhoben Baseline-Verordnungsraten zwischen 24,4 % und 80 % (101,108). Bei Studien mit Postinterventionsdaten lagen diese Raten zwischen 29 % und 47 % (95,103,104). Aber auch in Spanien gab es große regionale Unterschiede: Zwei Studien zeigten Postinterventionsraten zwischen 24 % und 64 % (93,111). In den Niederlanden lagen bei zwei Studien die Postinterventionsraten weit auseinander mit 23 % und 65,1 % (102,109). Diese großen Unterschiede innerhalb und zwischen den Ländern schränken die Interpretation und Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Regionen/Länder ein. Zudem deuten sie ein hohes Risiko für einen Selektionsbias an.

Finanzielle Mittel standen für diese Arbeit nicht zur Verfügung, daher wurden ausschließlich öffentlich zugängliche Literaturplattformen genutzt. So kann nicht zweifelsfrei ausgeschlossen werden, dass durch die Beschränkung der Literaturrecherche auf die Plattformen PubMed und Cochrane Library relevante RCTs nicht gefunden und eingeschlossen wurden. Dennoch weisen die Ergebnisse dieser systematischen Übersichtsarbeit in die gleiche Richtung wie andere publizierte *systematic reviews*. (42,119,61,60). Zudem können nicht veröffentlichte Studienergebnisse und

RCT zu einer Verzerrung der tatsächlichen Interventionseffekte beigetragen haben (Publikationsbias). Die Qualität der eingeschlossenen RCTs unterschied sich ebenfalls beträchtlich und offenbarte methodische Mängel insbesondere bei den Punkten *Selective Reporting* und *Incomplete Outcome Data*, was ebenfalls auf das Risiko eines Publikationsbias hinweist. Studien mit einem überwiegend hohen Risiko für das Vorliegen eines Bias könnten zu einer zu positiven Einschätzung der Studienergebnisse beigetragen haben. Die Länge der Nachbeobachtungszeiträume lag zwischen 2 Wochen und 3,5 Jahren. Sichere Aussagen über nachhaltige Langzeiteffekte sind somit nicht möglich.

4.4 Bedeutung für die Praxis

Die in dieser systematischen Übersichtsarbeit vorgestellten Studien haben gezeigt, dass eine Senkung von Antibiotikaverordnungen bei PatientInnen mit akuten AWI in der Primärversorgung möglich ist. Der Interventionseffekt scheint dabei insbesondere von der Höhe der Antibiotikaverordnungsraten abzuhängen. In Ländern mit mittleren (30 %–50 %) bis hohen Verordnungsraten (> 50 %) – dazu zählen u. a. Spanien, USA – scheinen diagnose-zentrierte Interventionen erfolgreich Antibiotikaraten senken zu können. Zu den etabliertesten gehören die POCT – diese ermöglichen eine schnelle und sichere Bestimmung des CRP in der Praxis. Dennoch ist eine differenzierte Reflexion des erhobenen CRP-Werts notwendig. Der CRP-Wert scheint weniger ein sicherer Hinweis für die Differenzierung in bakterielle oder virale AWI zu sein – wie oft fälschlicherweise propagiert wird (120). Vielmehr stellt das CRP einen guten Indikator für eine schwere Infektion dar (121). Daher eignet sich das CRP zur Identifizierung von RisikopatientInnen (insbesondere mit Pneumonie), die von einer antibiotischen Therapie profitieren (122).

Auch der Streptokokken-Schnelltest kann unkompliziert in der Praxis eingesetzt werden. Dementsprechend könnten die Ergebnisse dieser POCT vermehrt Eingang in Behandlungsalgorithmen bei akuten AWI finden und zur Verringerung der diagnostischen Unsicherheit beitragen. In Ländern bzw. Regionen mit eindeutig erhöhten Verordnungsraten scheinen POCT eine effektive Intervention darzustellen. Insbesondere

die Kombination des ärztlichen Kommunikationstrainings und des CRP-POCT stellt eine effektive Maßnahme zur Reduktion von Antibiotika dar, da diese die Dimension des von ÄrztInnen verspürten Verordnungsdrucks berücksichtigt. Die Sensibilisierung der ÄrztInnen für das Problem des Verordnungsdrucks sollte in der medizinischen Ausbildung und Fortbildung vermehrt Eingang finden. Schon im Studium könnten StudentInnen ein Bewusstsein für diese nonverbale Ebene der Kommunikation erlangen und diese in entsprechenden Kommunikationsschulungen und -trainings vertiefen. Eine niederländische Studie untersuchte 3,5 Jahre nach durchgeführter Intervention den Effekt des Kommunikationstrainings und des CRP POCT auf die Antibiotikaraten (113). Das Kommunikationstraining erwies sich im Gegensatz zum CRP POCT als effektiv. Es liegt nahe, dass einmal erlerntes Wissen (wie im Kommunikationstraining), welches unabhängig von Material oder Technik (CRP POCT, CDSS) ist, zu tiefgreifenderen Verhaltensänderungen führen kann.

Eine Implementierung von PC-gestützten CDSS scheint eine einfach durchführbare Intervention in der Praxis darzustellen. Zum einen kann die Ärztin eine individuelle Antibiotikaverordnungsrate ermitteln und sich in Hoch-, Mittel- oder Niedrigverordner einordnen, was als Optimierungsanreiz dienen könnte. Zum anderen können Software-Reminder eine kontinuierliche Erinnerungsstütze darstellen. Die Akzeptanz und Nutzung solcher CDSS variiert stark, wie in den Studien von Linder et al. dargestellt wurde (103,104). Die Computeraffinität der ÄrztInnen könnte dabei ein entscheidendes Kriterium sein. Vermutlich stellen CDSS ein einfaches, niederschwelliges Interventionsangebot für an Technik interessierte ÄrztInnen dar. Es ist vorstellbar, dass jüngere ÄrztInnen aus der Generation der *digital natives* vermehrt solche Angebote in Anspruch nehmen.

Arztpraxen mit niedrigen (< 30 %) bzw. optimalen Verordnungsraten (15–20 %) sollten ihr Augenmerk vermehrt auf die Art des verschriebenen Antibiotikums legen. Eine Reduzierung von verordneten Breitspektrumantibiotika zugunsten von Antibiotika mit engerem Wirkungsspektrum ist ein sinnvoller Beitrag zur Reduzierung von bakteriellen Resistenzraten gegenüber Antibiotika. Zwei RCTs, die den Einfluss der Intervention auf die verschriebene Antibiotikaklasse untersuchten, verzeichneten eine Zunahme von leitliniengerechten Antibiotika (Antibiotika mit engerem Wirkungsspektrum) und eine Abnahme von Breitspektrumantibiotika (122,123).

4.5 Offene Fragen für die Forschung

Ein einheitlicher Forschungsstandard ist notwendig, um die Vergleichbarkeit internationaler Studienergebnisse und eine gepoolte Darstellung der Ergebnisse mittels Metaanalyse zu ermöglichen. Dieser Forschungsstandard sollte auf die methodische Vorgehensweise (Baselineverordnungsraten, Minstdauer des Nachbeobachtungszeitraums, das Veröffentlichen statistischer Kennzahlen) sowie auf die Darstellung der erhobenen Antibiotikaverordnungsraten abzielen.

Für die Darstellung des Antibiotikaverbrauchs im ambulanten und stationären Bereich hat das Netzwerk *European Surveillance of Antimicrobial Consumption* (ESAC) im Auftrag des *European Centre for Disease Prevention and Control* Vorschläge erarbeitet. Antibiotika der Gruppe „J01“ des Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen-Klassifikationssystems werden als definierte Tagesdosis (DDD; engl.: *defined daily dose*) pro 1000 EinwohnerInnen am Tag ausgedrückt (123,124). Ein weiterer Surrogatparameter für den Antibiotikaverbrauch soll den Vergleich zwischen den verschiedenen Ländern ermöglichen. Denn oft unterscheiden sich die Packungsgrößen und dementsprechend auch die Anzahl der DDD pro Packung. Zudem haben sich die Packungsgrößen in den letzten Jahren stetig verändert. Daher empfiehlt das ESAC-Netzwerk die Erhebung von DDD/1000 EinwohnerInnen/Tag sowie die Anzahl der Packungen/1000 EinwohnerInnen/Tag in Kombination mit der Gesamtzahl der behandelten PatientInnen (125,126). Somit können der Antibiotikaverbrauch im zeitlichen Verlauf sowie der Vergleich zwischen den verschiedenen Ländern gewährleistet werden. Dennoch ist die Kennzahl der Packungen/1000 EinwohnerInnen/Jahr in seiner Bedeutung auch limitiert und wird kontrovers diskutiert (126,127). Ein einheitlicher Standard bei der Erhebung der Antibiotikaverordnungen ist eine Voraussetzung, um zukünftige Studien mit dem Ziel der Reduktion von Antibiotikaverordnungen auswerten und vergleichen zu können. Darüber hinaus hat die ESAC Indikatoren für die Beurteilung der Qualität der antibiotischen Verschreibungen veröffentlicht, die sich in Diagnose-spezifische und Arzneimittel-spezifische Qualitätsmerkmale unterteilen (128,129). Diese Qualitätsindikatoren ließen sich bei der Erhebung indizierter bzw. nicht-indizierter Antibiotikaverordnungen in zukünftigen Studien nutzen.

Insbesondere sollten zukünftige RCTs Baselineantibiotikaverordnungsraten ermitteln. Eine Baselineerhebung ermöglicht neben der direkten Untersuchung des Interventionseffekts zudem die Charakterisierung der vorliegenden Gegebenheiten und trägt somit zur Auswahl der optimalen Intervention für das entsprechende Setting bei, z. B. scheinen POCT in Niedrigverordnungsländern keine sinnvolle Intervention darzustellen.

Zudem sind längere Nachbeobachtungszeiträume notwendig, um die Nachhaltigkeit von Interventionseffekten einzuschätzen. In dieser systematischen Übersichtsarbeit hat nur eine Studie aus den Niederlanden eine Nachuntersuchung nach 3,5 Jahren durchgeführt (113). Der Effekt des Kommunikationstrainings konnte sich im Gegensatz zu dem CRP POCT als nachhaltig erweisen. Dennoch bleiben die Langzeiteffekte der eingeschlossenen RCTs zum Großteil unklar. Ebenso muss die Notwendigkeit von Auffrischkursen weiter evaluiert werden.

Eine detaillierte Beschreibung der Intervention des ärztlichen Kommunikationstrainings sollte im Vorfeld via Studienprotokoll erfolgen. Alle Studien, die das ärztliche Kommunikationstraining eingesetzt haben, gaben eine oberflächliche Beschreibung der Inhalte dieses Trainings (86,100,102,105). Vergleiche der eingesetzten Kommunikationstrainings sind somit nicht möglich. Demzufolge kann man nicht von der Wirksamkeit des Kommunikationstrainings im Allgemeinen sprechen, sondern nur von der Wirksamkeit *eines* Kommunikationstrainings.

Qualitative Studien, die ÄrztInnen zur Machbarkeit und Sinnhaftigkeit der eingesetzten Interventionen befragen, könnten erklären, warum einige Interventionen, wie z. B. CDSS, nur von einer Minderheit der ÄrztInnen genutzt wurden. Präferierte Interventionen der ÄrztInnen und somit gern und häufig genutzte Interventionen führen vermutlich auch zu langanhaltenden Interventionseffekten.

Der Einfluss von Interventionen auf die Entwicklung bakterieller Resistenzraten wurde in den eingeschlossenen RCT nicht untersucht. Die Registrierung von unerwünschten Nebenwirkungen, Hospitalisationen oder Todesfällen erfolgte nur in sieben RCTs (95,100,102,105,108,109,111). Weitere Studien, die die Sicherheit der eingesetzten Interventionen und ihren Einfluss auf Komplikationen durch unterlassene Antibiotikatherapie untersuchen, sollten in der zukünftigen Forschung verstärkt berücksichtigt werden.

4.6 Bedeutung der Evidenzneubewertung

Seit der letzten systematischen Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2005 wurden zahlreiche Forschungsergebnisse von Studien mit dem Ziel der Senkung von Antibiotikaverordnungen bei akuten AWI veröffentlicht.

Dadurch sind Metaanalysen mit höheren Fallzahlen durch eine größere Anzahl von publizierten RCT möglich. Diese erlauben statistisch belastbare Aussagen über effektive Interventionen zur Reduktion von Antibiotikaverordnungen bei akuten AWI. RCTs und Metaanalysen können somit auch in aktuelle Leitlinien einfließen und eine praktische Relevanz haben.

Die seit 2005 publizierten Forschungsergebnisse bestätigen oder widerlegen Interventionskonzepte, die seit 2005 als effektiv angesehen wurden.

Zum einen hat die Rolle der Schulung von ÄrztInnen zur Therapie von AWI stetig an Bedeutung verloren. Schulungen, die eine aktive Beteiligung von ÄrztInnen in interaktiven Seminaren erfordern, haben die Weiterbildung durch Lesen von Artikeln oder Leitlinien verdrängt. Dieser Trend hat sich seit 2005 fortgesetzt.

Zum anderen spielt das abwartende Verschreiben eine weniger bedeutende Rolle. Dieser Ansatz wird fast immer als zusätzliches Interventionselement integriert und nicht mehr als alleinige Intervention. CDSS zeigten in dem Review von 2005 keine eindeutigen Ergebnisse. Auch in dem hier vorliegenden Review bestätigt sich dieses Ergebnis. Diese Erkenntnisse verdeutlichen, dass die Gründe, warum CDSS in einer Studie effektiv Antibiotika senken konnten und in der anderen nicht, noch nicht vollständig erkannt wurden. Somit können durch die Zunahme von externer Evidenz Wissenslücken sichtbar werden und den Bedarf weiterer Forschung anzeigen.

Das zeigt sich des Weiteren auch darin, dass in dieser systematischen Übersichtsarbeit deutlich wurde, dass alle eingeschlossenen RCTs aus Industrienationen stammen. Forschungsergebnisse aus Entwicklungs- und Schwellenländern sind aber dringend nötig, um dem globalen Problem der bakteriellen Resistenzraten auf Grund inadäquater Antibiotikaverordnungen zu begegnen.

Eine Analyse der vorliegenden Bedingungen (Art des Gesundheitssystems, kulturspezifisch dominierende Krankheitskonzepte, Antibiotikaverordnungsraten) und der individuellen Barrieren bei der Senkung von Antibiotikaverordnungen sollte im Vorfeld erfolgen. Bei Berücksichtigung der individuellen Gründe für das inadäquate Verschreiben von Antibiotika können sowohl multifacettierte als auch *single element interventions* eine effektive Maßnahme darstellen. Das Review von 2005 resümierte noch, dass multifacettierte Interventionen effektiver als Interventionen mit nur einem Interventionselement seien. Doch eine zunehmende Anzahl von publizierten RCTs, die *single element interventions* testeten, widerlegt diese Vermutungen.

Ein Nicht-Beachten dieser wissenschaftlichen Erkenntnisse seit 2005 bei der Wahl zukünftiger Interventionen wäre nicht adäquat und zeitgemäß. Heutzutage sind andere Interventionskonzepte vielversprechende Ansätze, um Antibiotikaverordnungen zu senken. Zum Beispiel wäre eine Interventionsstudie in einer Industrienation mit einem niedrigen Verordnungsniveau *ohne* das Konzept des ärztlichen Kommunikationstrainings nicht mehr zeitgemäß. Der von ÄrztInnen verspürte Verordnungsdruck als eine mögliche Ursache für ein Zuviel-Verschreiben ist als Kommunikationsphänomen in den letzten Jahren vermehrt in den Vordergrund gerückt. Dieses Wissen nicht miteinzubeziehen, entspräche einem Ignorieren aktueller Forschungsergebnisse.

Durch die stetige Veröffentlichung von Ergebnissen getesteter Interventionen ist eine kontinuierliche Neubewertung von Evidenz notwendig. Technische Fortschritte führten zur Marktreife von ambulant einsetzbaren POCT, die in dem Review von 2005 noch keinen Eingang finden konnten. Die Bedeutung von diagnose-zentrierten Interventionen wie dem CRP POCT und dem Streptokokken-Schnelltest hat in den letzten Jahren dementsprechend zugenommen und stellte in dem Review von 2005 keine Interventionskategorie dar.

Durch das Internet realisierte Interventionen waren kein Bestandteil des Reviews von 2005. Es ist anzunehmen, dass die Rolle des Internets mit den damit verbundenen Schulungs- und Interventionsmöglichkeiten in der Zukunft noch bedeutender sein wird. Interventionen, die im Rahmen des technischen Fortschritts erst möglich werden, werden auch in Zukunft bereits etablierte Konzepte in Frage stellen und eine ständige Aktualisierung von Empfehlungen nötig machen.

Die Ergebnisse dieser systematischen Übersichtsarbeit wurden im März 2018 bei der Fachzeitschrift *Implementation Science* veröffentlicht (Impact Factor von 3.354) (130).

5 Anhang

Tabelle 4: Charakteristika der Studien mit Baseline (T0)- und Postinterventionsdaten (T1/T2)

Studie, Land, Studiendesign	Einschlusskriterien PatientInnen	Anzahl PatientInnen (IG/KG); Durchschnittsalter PatientInnen (IG/KG); Anzahl ÄrztInnen (IG/KG)	Interventionsgruppe, Kontrollgruppe	Zeiträume der Datenerhebung für Antibiotikaverordnungs-raten	Anzahl unerwünschter Ereignisse (Hospitalisationen, Todesfälle), Nebenwirkungen
Bjerrum et al. 2006 Spanien Zwei-armige cluster-RCT	> 14 Jahre oberer / unterer AWI	T0: 1114 / nicht durchgeführt; k. A. T1: 1674 / 2462; k. A. T0 ÄrztInnen: 52 T1 ÄrztInnen: 17 / 35	IG: Wissensvermittlung an ÄrztInnen + Feedback zu Baseline-Verordnungs-raten + POCT (CRP + Streptokokken-Schnelltest) KG: <i>care as usual</i>	direkt nach Initialkonsultation: T0: nur IG (12/02–02/03) T1: 1 Jahr nach Intervention 12/04–02/05	k. A.
Altiner et al. 2007 Deutschland Zwei-armige cluster-RCT	> 16 Jahre erste Episode eines akuten Hustens (kein vorheriger Husten in den letzten 8 Wochen)	T0: 753/898; 42,2 / 42 T1: 675/885; 44,9 / 43,9 T2: 787/920; 41,7 / 41,8 T0 ÄrztInnen: 104 T1 ÄrztInnen: 42 / 44 T2 ÄrztInnen: 28 / 33	IG: ärztliches KT+ Patientenbro-schüren + Wartezimmerposter KG: <i>care as usual</i>	direkt nach Initialkonsultation: T0: 11/03–01/04 T1: 6 Wochen nach Intervention (02/04–04/04) T2: 1 Jahr nach Inter-	k. A.

Gonzales et al. 2013 USA Drei-armige cluster-RCT	13–64 Jahre unkomplizierte akute Bronchitis (ICD-9-CM 466.0; ICD-9- CM 490) kein AWI in den vorherigen 30 Tagen	T0: Arm 1: 3639; k. A. Arm 2: 2974; k. A. Arm 3: 3195; k. A. T1: Arm 1: 1001; k. A. Arm 2: 1017; k. A. Arm 3: 950; k. A. 11 Praxen in jedem Studienarm Arm 1: 68 ÄrztInnen Arm 2: 41 ÄrztInnen Arm 3: 46 ÄrztInnen	IG 1: 1.) Wissensvermittlung an ÄrztInnen 2.) Patientenbroschüre 3.) Poster mit Diagnosealgorithmus bei akuter Bronchitis IG 2: 1.) und 2.) 3.) Software mit Diagnosealgorithmus bei akuter Bronchitis KG: <i>care as usual</i>	direkt nach Initialkonsultation: T0: 3 aufeinander folgende Winter von 10/07–03/09 T1: 10/09–03/10	k. A.
Gjelstad et al. 2013* Norwegen zwei-armige cluster-RCT	> 13 Jahre akuter AWI	T0 Anzahl der AWI-Konsultationen für PatientInnen > 13 Jahre: 43880 / 46518 T1 Anzahl der AWI-Konsultationen für PatientInnen > 13 Jahre: 47522 / 47868 T0 ÄrztInnen: 202 / 232	IG 1: 1.) Wissensvermittlung an ÄrztInnen + Abwartendes Verschreiben; Software (Dokumentation der Tage bei abwartenden Verschreiben) 2.) Feedback zum Verschreibungsverhalten	T0: Antibiotika-verordnungsrate während eines Jahres vor Intervention: 12/05–05/06 T1: Antibiotika-verordnungsrate wäh-	k. A.

		T1 ÄrztInnen: 183 / 199	3.) Seminar zur Vertiefung	rend eines Jahres nach Intervention	
			IG 2: Schulung zur Pharmakotherapie bei PatientInnen > 70 Jahre, Anti- biotikatherapie war <i>kein</i> Thema		
Little et al. 2013	> 18 Jahre	T0: 6771; 49.6	KG: <i>care as usual</i>	direkt nach Initialkon-	Todesfälle: 0
Belgien, Spanien, Wales, Großbri- tannien, Polen, Niederlande	erste Episode eines akuten Hustens (max. seit 28 Tagen)	T1: 4264 Arm 1=KG: 870 Arm 2=IG 1: 1062 Arm 3=IG 2: 1170 Arm 4=IG 3: 1162	IG 1: Internet-basierte Einführung in CRP-POCT IG 2: Internet-basierte Schulung für ärztliches KT IG 3: Internet-basierte Einführung in CRP-POCT + ärztliches KT	sultation: T0: 10/10–12/10 T1: 02/11–05/11	Hospitalisationen: KG: 2 IG 1: 10 IG 2: 6 IG 3: 12
multinationale cluster-RCT, faktorielles Stu- diendesign	erste Episode eines obe- ren/unteren AWI	<u>Faktorielle/kumulative Gruppen:</u> CRP-POCT: 2224; 51,0 Kein-CRP-POCT: 2040; 50,9 KT: 2332; 51,1 Kein-KT: 1932; 50,8 T0 ÄrztInnen: 259 Praxen T1 ÄrztInnen: 372 ÄrztInnen in 228 Praxen			Kumulative CRP- POCT: 22 Kein-CRP-POCT: 8 OR=2,91; 95% KI: 0,96–8,85; p=0.06 cluster-adjustiert OR=2,61; 95% KI: 1,07–6,35;

Andreeva et al. 2014	≥ 18 Jahre erste Episode akuter Husten bzw. unteren AWI (akute Bronchi- tis, Pneumonie, Exazerbation bei COPD, Asthma)	T0 für Subgruppe der 13 ÄrztInnen: 47 / 34; k. A. T1 für Subgruppe der 13 ÄrztInnen: 81 / 62; k. A. T1 für 18 ÄrztInnen: 101 / 78; 50,8 / 50,8	IG: 1.) Dokumentation der Anam- nese, Untersuchung und Therapie in elektr. Patientenakte 2.) Schulung zu CRP-POCT KG: 1.)	T0: nur für 13 ÄrztIn- nen, 2 Monate vor Intervention T1: direkt nach Initial- konsultation T2: während 2 Wo- chen nach Initialkon- sultation	k. A.
Gulliford et al. 2014	18–59 Jahre AWI	T0: 292398 / 264137; k. A. T1: 294,929 / 263,895; k. A.	IG: CDSS mit Hinweisen zur Anti- biotikatherapie + abwartendem Verschreiben + Patientenbroschü- re KG: <i>care as usual</i>	T0: während eines Jahres vor Intervention T1: während eines Jahres nach Interven- tion	k. A.
Meeker et al. 2016	≥ 18 Jahre erste Episode eines akuten AWI (kein AWI in den vorheri-	Anzahl PatientInnen gesamt: 14753 / 16959 T0/T1/Durchschnittsalter: IG 1: 2132 / 2388 / 48	7 IG: IG1: "Suggested alternatives" – CDSS schlägt bei Eingabe eines AWI alternative Behandlungen vor	Inadäquate Antibio- tikaverord-nungsrate T0: während 18 Mona- ten vor Intervention T1: während 18 Mona-	Rekonsultations- rate während 30 Tagen nach Initia- lkonsultation oh- ne Antibiotikum:

2 x 2 x 2 faktorielles Studiendesign	gen 30 Tagen)	IG 2: 1491 / 1979 / 53	IG2: "Accountable justification" – CDSS fordert bei Eingabe einer Antibiotikaverordnung eine Begründung	ten nach Intervention (Beginn von 11/11–10/12, Ende der letzten Praxis 04/14)	KG: 0,43% (95% KI: 0,25–0,70)
		IG 3: 1236 / 1620 / 47			IG2 + IG3: 1,41% (95% KI: 1,06–1,85, p < 0.001)
		IG 1+2: 1977 / 2131 / 50			
		IG 1+3: 1511 / 2014 / 48			
		IG 2+3: 2362 / 2240 / 49	IG3: "Peer comparison" – monatliche E-Mail mit indiv. Antibiotikarate, Rate (in-) adäquater Antibiotikaverordnungen		Monitoring von 33 zufällig ausgewählten PatientInnen mit Re-konsultation ohne Antibiotikum:
		IG 1+2+3: 2178 / 2492 / 43			
		KG: 1866 / 2095 / 49			
	Anzahl Praxen/ÄrztInnen gesamt:		I4: I1 + I2		
	47/248		I5: I1 + I3		
	IG 1: 6 / 42		I6: I2 + I3		
	IG 2: 7 / 35		I7: I1 + I2 + I3		
	IG 3: 4 / 20		KG: <i>care as usual</i>		
	IG 1+2: 6 / 34				11 Pneumonien,
	IG 1+3: 6 / 35				1 Otitis media, 1
	IG 2+3: 6 / 27				Pneumonie +
	IG 1+2+3: 6				Otitis media
	KG: 6 / 27				1 Hospitalisation wegen Pneumonie

Tabelle 5: Charakteristika der Studien mit Postinterventionsdaten (T1/T2)

Studie, Land, Studiendesign	Einschlusskriterien PatientInnen	Anzahl PatientInnen (IG/KG); Durchschnittsalter PatientInnen (IG/KG); Anzahl ÄrztInnen (IG/KG)	Interventionsgruppe, Kontrollgruppe	Zeiträume der Datenerhebung für Antibiotikaverordnungs-raten	Anzahl unerwünschter Ereignisse (Hospitalisationen, Todesfälle) und Nebenwirkungen
Briel et al. 2006 Schweiz drei-armige cluster-RCT	> 18 Jahre erste Episode eines akuten AWI (max. seit 28 Tagen)	T1: IG 1: 293; 43,6 IG 2: 259; 41,4 KG: 285; 40,5 15 ÄrztInnen pro Gruppe	IG 1 = "limitierte" IG: Leitlinien zu AWI IG 2 = "vollständige" IG: zusätzl. 6 h Seminar zu ärztlichem KT + 2 h Telefonfeedback KG: <i>care as usual</i>	T1: 01/04–05/04, während 2 Wochen nach Initialkonsultation	Anzahl der Todesfälle/Hospitalisationen: IG1: 1 / 0 IG2: 0 / 3 KG: 0 / 0
Cals et al. 2009** Niederlande Vier-armige cluster-RCT, faktoriell-	>18 Jahre akuter Husten / unterer AWI (max. seit 28 Tagen)	T1 and T2: Arm 1: 110 Arm 2: 84 Arm 3: 117 Arm 4: 120	IG 1: CRP POCT IG 2: KT IG 3: CRP-POCT+KT KG: <i>care as usual</i>	Zwei Winterperioden 2005/2006 und 2006/2007: T1: direkt nach Initialkonsultation	Keine Todesfälle und Hospitalisationen registriert

les Studiendesign		Faktorielle Gruppen: CRP-POCT: 227; 49,4 Kein-CRP-POCT: 204; 50,3 KT: 201; 51,4 Kein-KT: 230; 48,5 10 ÄrztInnen (5 Praxen) in jedem Studienarm zu T1 und T2		T2: während 28 Tagen nach Initialkonsultation	
Linder et al. 2009 USA Zwei-armige cluster-RCT	Oberer/unterer akuter AWI	T1 Anzahl der AWI-Konsultationen: 11954 / 10007; 48 / 49 T1 ÄrztInnen: 262 / 181 (in 27 Praxen)	IG: CDSS – Dokumentation der Patientendaten, Diagnose und Therapie, Anzeige von Behandlungsmöglichkeiten, Ausdruck von Patientenhandouts über CDSS mgl. KG: <i>care as usual</i>	Bis 3 Tage nach Initialkonsultation T0: Baseline T1: während Intervention von 11/05–05/06	k. A.
Cals et al. 2010** Niederlande Zwei-armige cluster-RCT	> 18 Jahre erste Episode eines unteren AWI oder Rhinosinusitis (seit max 4 Wochen)	T1 und T2: 129 / 129; 43,0 / 45,5 T1 + T2: 33 ÄrztInnen (in 11 Praxen)	IG: CRP-POCT, CRP-abhängige Verschreibungsstrategien (ja/nein/abwartendes Verschreiben) KG: <i>care as usual</i>	T1 und T2 von 11/07–04/08 T1: direkt nach Initialkonsultation T2: während 28 Tagen nach Initialkonsultation	Keine Todesfälle und Hospitalisationen registriert

Linder et al. 2010 USA Zwei-armige cluster-RCT	Oberer/unterer akuter AWI	T1 Anzahl der AWI-Konsultationen: 8406 / 10082; 49 / 49 T1 ÄrztInnen: 258 / 315 in 27 Praxen	IG: CDSS – Dokumentation der Patientendaten, Diagnose und Therapie, Anzeige von Behandlungsmöglichkeiten, Vergleich der indiv. Antibiotikaraten mit nationalen Raten, Verwaltung von Abrechnungsdaten KG: care as usual	Bis 3 Tage nach Initialkonsultation T0: Baseline T1: während Intervention 11/06–08/07	k. A.
Worrall et al. 2010 Kanada Zwei-armige cluster-RCT	> 18 Jahre akute oberer AWI	T1: 75 / 74; k. A. T1 ÄrztInnen: 6	Arm 1: Abwartendes Verschreiben mit "normalen" Rezept Arm 2: Abwartendes Verschreiben mit nachdatiertem Rezept (gültig 48 h nach Initialkonsultation)	T1: während 19 Tagen nach Initialkonsultation	k. A.
Llor et al. 2010 Spanien Zwei-armige cluster-RCT	14–60 Jahre akute Pharyngitis (≥ 1 Censor Kriterium)	T1: 281 / 262; 31,8/31,5 T1 ÄrztInnen: 33 / 28 10 Praxen in IG und KG	IG: Streptokokken-Schnelltest KG: care as usual	Direkt nach Initialkonsultation T1: 01/08–05/08	Gastrointestinale Nebenwirkungen, Hautausschlag: IG: 32 KG: 8
McGinn et al.	> 18 Jahre akute Pharyngitis	T1: 586 / 398; 43 / 49 Insgesamt 168 Assistenz-	IG: 1.) 1 h Schulung zu Walsh-Score	T1: während 14 Tagen nach Initialkonsultation	Anzahl der Notfallambu-

2013	tis, Pneumonie	ÄrztInnen, FachärztInnen und spezialisierte Krankenschwestern in 2 Versorgungszentren	für Streptokokken-Pharyngitis und Heckerling-Score für Pneumonie 2.) in Praxissoftware integriertes CDSS 3.) bei Eingabe eines Schlüsselworts (zu Pharyngitis oder Pneumonie) wird Risikokalkulator mit entsprechenden Empfehlungen angezeigt KG: Artikel über Walsh-Score für Streptokokken-Pharyngitis und Heckerling-Score für Pneumonie	(01.11.2010–31.10.2011)	lanzbesuche für IG und KG: 4 / 2; p>0.99 Unterschied zw. IG und KG bei der Behandlungsrate im Verlauf: p=0.10
USA					
Zwei-armige cluster-RCT					
Hui Min Lee et al. 2016	≥ 21 Jahre ≥ 1 Symptom (laufende/verstopfte Nase, Husten, Heiserkeit), max. seit 7 Tagen	T1: 457 / 457; 36 / 35 35 ÄrztInnen aus 24 Praxen	IG: PatientInnenschulung zu oberen AWI KG: PatientInnenschulung zu Influenza	direkt nach Initialkonsultation T1: 8 Arbeitstage im 02/15	k. A.
Singapur					
Zwei-armige RCT					
Legende: AWI – Atemwegsinfektion; CRP - C-reaktives Protein; CDSS - <i>Clinical Decision Support Systems</i> = Systeme zur Unterstützung der Diagnosefindung; KG - Kontrollgruppe; IG - Interventionsgruppe; k. A.- keine Angabe; KT – Kommunikationstraining; POCT - Point-of-care-testing; RCT – <i>randomized controlled trial</i> = randomisiert kontrollierte Studie, T0 – Baseline; T1 bzw. T2 - Postinterventionszeiträume * unveröffentlichte Daten für Patientengruppe ≥ 13 Jahre von Gjelstad. et al. zur Verfügung gestellt					

** Cals et al. 2009 und Cals et al. 2010: Antibiotikaverordnungsraten des Patientensamples wurden bei der Initialkonsultation (T1) und innerhalb eines Zeitraums von 28 Tagen nach Initialkonsultation (T2) erfasst. Dementsprechend beinhalten die T2-Verordnungsraten die Verordnungsraten zu T1.

Tabelle 6: Antibiotikaverordnungsraten für Studien mit Baseline (T0) und Postinterventionsdaten (T1, T2)

Studie	Absolute Anzahl der Antibiotikaverordnungen (in % / 95% KI / p-Wert) für IG und GC; adjustierte OR; RR	Unterschied der Antibiotikaverordnungsraten zwischen Studienarmen (in %) / Differenz von Differenzen für Antibiotikaverordnungen zwischen IG und KG	OR für Antibiotikaverordnungen (95% KI, p-Wert)	Absolute Reduktion der Antibiotikaverordnungen (in %)
Bjerrum et al. 2006 Spanien	T0: IG: k. A. (36 % / 29–44 % / k. A.) KG: nicht erfolgt T1: IG: k. A. (24 % / 20–29 % / k. A.) KG: k. A. (32 % / 27–38 % / k. A.)	T0: k. A. T1: Δ (IG - KG) = -12% DID: k. A.	T0: k. A. T1: IG und KG: 0,67	IG: Δ (T1 - T0) = -12% KG: k. A.
Altiner et al. 2007 Deutschland	T0: IG: k. A. (36,4 % / k. A. / k. A.) KG: k. A. (54,7% / k. A. / k. A.) T1: IG: k. A. (29,4 % / k. A. / k. A.) adjustierte OR für IG: 0,58 (95 %-KI: 0,43–0,78; p < 0.001) KG: k. A. (59,4 % / k. A. / k. A.) adjustierte OR für KG: 1,52 (95 %-KI: 1,19–1,95; p = 0.001) T2: IG: k. A. (36,7 % / k. A. / k. A.) adjustierte OR für IG: 0,72 (95 %-KI: 0,54–	T0: Δ (IG - KG) = -18,3 % T1: Δ (IG - KG) = -30 % T2: Δ (IG - KG) = -28,1 % DID: IG für T2: -9,8 %	T0: IG und KG: 0,47 T1: IG und KG: 0,28 T2: IG und KG: 0,31	IG: Δ (T1 - T0) = -7 % Δ (T2 - T1) = -7,3 % Δ (T2 - T0) = +0,3 % KG: Δ (T1 - T0) = +4,7 % Δ (T2 - T1) = +5,4 % Δ (T2 - T0) = +10,1 %

0,97; p=0.028)
 KG: k. A. (64,8 % / k. A. / k. A.)
 adjustierte OR für KG: 1,31 (95% KI: 1,01–
 1,71; p=0.044)

Gonzales et al. 2013 USA	T0: IG 1: k. A. (80 % / k. A. / k. A.) IG 2: k. A. (74 % / k. A. / k. A.) KG: k. A. (72,5 % / k. A. / k. A.) T1: IG 1: k. A. (68,3 % / k. A. / k. A.) IG 2: k. A. (60,7 % / k. A. / k. A.) KG: k. A. (74,3 % / k. A. / k. A.)	T0: Δ (IG 2 - IG 1) = -6 % Δ (IG 1 - KG) = +7,5 % Δ (IG 2 - KG) = +1,5 % T1: Δ (IG 2 - IG 1) = -7.6 % (p=0.67) Δ (IG 1 - KG) = -6 % (p=0.003) Δ (IG 2 - KG) = -13,6 % (p=0.01) DID: Für IG 1: -13,5 % Für IG 2: -15,1 %	T0: IG 1 und IG 2: 1,4 IG 1 und KG: 1,52 IG 2 und KG: 1,08 T1: IG 1 und IG 2: 1,39 IG 1 und KG: 0,75 IG 2 und KG: 0,53	I 1: Δ (T1 - T0) = -11,7 % I 2: Δ (T1 - T0) = -13,3 % C: Δ (T1 - T0) = +1,8 %
Gjelstad et al. 2013** Norwegen	T0: IG: k. A. (34,3 % / 31,8–36,9 / k. A.) KG: k. A. (35,2 % / KI 32,8–37,7 / k. A.) T1: IG: k. A. (32,8 % / 30,3–35,3 / k. A.) KG: k. A. (36,9 % / 34,2–39,7 / k. A.)	T0: Δ (IG - KG) = -0,9 % T1: Δ (IG - KG) = -4,1 % DID: IG: +0,2 %	T0: IG und KG: 0,96 T1: IG und KG: 0,83	IG: Δ (T1 - T0) = -1,52 % (95% KI: -2,85 – -0,18; p=0.027) KG: Δ (T1 - T0) = +1,70 % (95% KI: 0,69–2,72; p=0.002)
Andreeva et al. 2014 Russland	Subgruppe der 13 ÄrztInnen: T0: IG: 28 / 47 (59 % / k. A. / k. A.) KG: 21 / 34 (62 % / k. A. / k. A.) T1: IG: 30 / 81 (37 % / k. A. / k. A.) KG: 44 / 62 (71 % / k. A. / k. A.) T1 für die 18 ÄrztInnen: IG: k. A. (37,6 % / k. A. / k. A.)	T0: Δ (IG - KG) = -3 % T1 für Subgruppe der 13 ÄrztInnen mit T0: Δ (IG - KG) = -34 % T1 für 18 ÄrztInnen: Δ (IG - KG) = -21,3 % (p = 0.006) T2 für 18 ÄrztInnen: Δ (IG - KG) = -31,2 % (p = 0.0001)	T0 für Subgruppe der 13 ÄrztInnen IG und KG: 0,91 T1 für Subgruppe der 13 ÄrztInnen mit T0: IG und KG: 0,24 T1 für 18 ÄrztInnen: IG und KG: 0,42 T2 für 18 ÄrztInnen:	IG (Subgruppe der 13 ÄrztInnen): Δ (T1 - T0) = -22 % KG (Subgruppe der 13 ÄrztInnen): Δ (T1 - T0) = +9 % IG (18 ÄrztInnen): Δ (T2 - T1) = +4 % KG (18 ÄrztInnen):

	KG: k. A. (58,9 % / k. A. / k. A.) T2 für die 18 ÄrztInnen: IG: k. A. (40,6 % / k. A. / k. A.) KG: k. A. (71,8 % / k. A. / k. A.)	DID: k. A.	IG und KG: 0,27	$\Delta (T2 - T1) = +12,9 \%$
Gulliford et al. 2014 Großbritannien	T0: IG: k. A. (53 % / k. A. / k. A.) KG: k. A. (52 % / k. A. / k. A.) T1: IG: k. A. (52 % / k. A. / k. A.) KG: k. A. (52 % / k. A. / k. A.)	T0: $\Delta (IG - KG) = +1 \%$ T1: $\Delta (IG - KG) = 0 \%$ Adjustierte durchschnittliche Differenz (adjustiert für Baselineverordnungsrates, Durchschnittsalter und Frauenanteil in der Praxis): -1,85 % (95% KI: 0,10 %–3,59 %; p = 0.038) DID: IG: -1 %	T0: IG und KG: 1,04 T1: IG und KG: 1,00	IG: $\Delta (T1 - T0) = -1 \%$ KG: $\Delta (T1 - T0) = 0 \%$

Little et al. 2013 Belgien, Spanien, Wales, Großbritannien, Polen, Niederlande	<p>T0: 3742 / 6771 (55,3 % / k. A. / k. A.)</p> <p>T1: <u>Antibiotikaverordnungsraten in den jeweiligen Studienarmen:</u> KG: 508 / 870 (58 % / k. A. / k. A.), OR=1,00</p> <p>Internet-basierte Einführung für CRP-POCT: 368 / 1062 (35 % / k. A. / k. A.) OR=0,54 (95 %-KI: 0,40–0,68; p < 0.001)</p> <p>Internet-basierte Einführung in das KT: 476 / 1170 (41 % / k. A. / k. A.) OR=0,69 (95 %-KI: 0,54–0,85; p < 0.001)</p> <p>Internet-basierte Einführung in das KT und CRP-POCT: 366 / 1162 (32 % / k. A. / k. A.); OR=0,46 (95% KI: 0,35–0,60; p < 0.001)</p> <p><u>Antibiotikaverordnungsraten in den jeweiligen faktoriellen Studiengruppen:</u> kumulative keine-CRP-POCT-Gruppe: 984 / 2040 (48 % / k. A. / k. A.) kumulative CRP-POCT-Gruppe: 734 / 2224 (33 % / k. A. / k. A.) kumulative keine-KT-Gruppe: 876 / 1932 (45 % / k. A. / k. A.) kumulative KT-Gruppe: 842 / 2332 (36 % / k. A. / k. A.)</p>	<p>T1: Δ (kumulative CRP-POCT-Gruppe – kumulative keine-CRP-POCT-Gruppe): -15 %</p> <p>Δ (kumulative KT-Gruppe – kumulative keine-KT-Gruppe): -9 %</p> <p>DID: k. A.</p>	<p>T0: k. A.</p> <p>T1: kumulative CRP-POCT-Gruppe und kumulative keine-CRP-POCT-Gruppe: 0,54 (95 %-KI: 0,42–0,69, p < 0.0001)</p> <p>kumulative CRP-POCT-Gruppe und kumulative KT-Gruppe: 0,88</p> <p>kumulative KT-Gruppe und kumulative keine-KT-Gruppe: 0,69 (95% KI: 0,54–0,87; p < 0.0001)</p>	<p>KG: Δ (T1–T0) = +3 %</p> <p>Internet-basierte Einführung für CRP-POCT: Δ (T1–T0) = -20 %</p> <p>Internet-basierte Einführung in das KT: Δ (T1–T0) = -14 %</p> <p>Internet-basierte Einführung in das KT und CRP-POCT: Δ (T1–T0) = -23 %</p> <p>kumulative keine-CRP-POCT-Gruppe: Δ (T1–T0) = -7 %</p> <p>kumulative CRP-POCT-Gruppe: Δ (T1–T0) = -22 %</p> <p>kumulative keine-KT-Gruppe: Δ (T1–T0) = -10 %</p> <p>kumulative KT-Gruppe: Δ (T1–T0) = -19 %</p>
Meeker et al. 2016 USA	<p>T0: IG 1: 1057 / 2132 (49,6 % / 47,5–51,7 / k. A.) IG 2: 497 / 1491 (33,3 % / 30,9–37,7 / k. A.) IG 3: 433 / 1236 (35,0 % / 32,4–37,7 / k. A.) IG 1 + 2: 702 / 1977 (35,5 % / 33,4–37,6 / k. A.) IG 1 + 3: 368 / 1511 (24,4 % / 22,2–26,5 / k. A.)</p>	<p>T0: Δ (IG 1 - KG): +12,5 % Δ (IG 2 - KG): -3,8 % Δ (IG 3 - KG): -2,1 % Δ (IG 1 - IG 2): +16,3 % Δ (IG 1 - IG 3): +14,6 % Δ (IG 2 - IG 3): -1,7 %</p> <p>T1: Δ (IG 1 - KG): +6,2 %</p>	<p>T0: IG 1 und KG: 1,67 IG 2 und KG: 0,85 IG 3 und KG: 0,91 IG 1 und IG2: 1,97 IG 1 und IG 3: 1,83 IG 2 und IG 3: 0,93</p> <p>T1:</p>	<p>IG 1: Δ (T1 - T0) = -19,4 %</p> <p>IG 2: Δ (T1 - T0) = -16,9 %</p> <p>IG 3: Δ (T1 - T0) = -15,8 %</p> <p>IG 1 + 2: Δ (T1 - T0) = -19,5 %</p> <p>IG 1 + 3:</p>

IG 2 + 3: 782 / 2362 (33,1 % / 31,2–35,0 / k. A.) IG 1 + 2 + 3: 558 / 2178 (25,6 % / 23,8–37,5 / k. A.) KG: 692 / 1866 (37,1 % / 34,9–39,3 / k. A.) T1: IG 1: 722 / 2388 (30,2 % / 28,4–32,1 / k. A.) IG 2: 324 / 1979 (16,4 % / 14,7–18,0 / k. A.) IG 3: 311 / 1620 (19,2 % / 17,3–21,1 / k. A.) IG 1 + 2: 341 / 2131 (16,0 % / 14,5–17,6 / k. A.) IG 1 + 3: 139 / 2014 (6,9 % / 5,8–8,0 / k. A.) IG 2 + 3: 340 / 2240 (15,2 % / 13,7–16,7 / k. A.) IG 1 + 2 + 3: 249 / 2492 (10,0 % / 8,8–11,2 / k. A.) KG: 502 / 2095 (24,0 % / 22,1–25,8 / k. A.)	DID: IG 1: -6,3 % IG 2: -3,8 % IG 3: -2,7 % IG 1 + 2: -6,4 % IG 1 + 3: -4,4 % IG 2 + 3: -4,8 % IG 1 + 2 + 3: -2,5 %	IG 1 und KG: 1,37 IG 2 und KG: 0,62 IG 3 und KG: 0,75 IG 1 und IG 2: 2,21 IG 1 und IG 3: 1,82 IG 2 und IG 3: 0,83	$\Delta (T1 - T0) = -17,5 \%$ IG 2 + 3: $\Delta (T1 - T0) = -17,9 \%$ IG 1 + 2 + 3: $\Delta (T1 - T0) = -15,6 \%$ KG: $\Delta (T1 - T0) = -13,1 \%$ Adjustierte Analyse (hierarchisches Regressionsmodell) für faktorielle Studiengruppen: KG: $\Delta (T1 - T0) = -11,0 \%$ IG 1: $\Delta (T1 - T0) = -16 \%$ IG 2: $\Delta (T1 - T0) = -18,1 \%$ IG 3: $\Delta (T1 - T0) = -16,3 \%$
--	---	--	---

Legende: CRP – C-reaktives Protein; DID – Differenz von Differenzen; IG – Interventionsgruppe; k. A. – keine Angabe; KG – Kontrollgruppe; KI- Konfidenzintervall; KT – Kommunikationstraining; OR – Odds Ratio; POCT – Point-of-Care Test; RR – Relatives Risiko; T0 – Baseline; T1 bzw. T2 - Postinterventionsmesspunkte

Tabelle 7: Antibiotikaverordnungsraten für Studien mit Postinterventionsdaten (T1, T2)

Studie	Absolute Anzahl der Antibiotikaverordnungen (in % / 95% KI / p-Wert) für IG und GC; adjustierte OR; RR	Unterschied der Antibiotikaverordnungsraten zwischen Studienarmen (in %)	OR für Antibiotikaverordnungen (95% KI, p-Wert)	Absolute Reduktion der Antibiotikaverordnungen (in %)
Briel et al. 2006 Schweiz	T1: IG 1: 46 / 293 (15,7 % / k. A. / k. A.) adjustierte OR: 0,86 (95 %-KI: 0,4–1,93) IG 2: 35 / 259 (13,5 % / k. A. / k. A.) KG: 61 / 285 (21,4 % / k. A. / k. A.)	T1: Δ (IG 2 - IG 1) = -2,2 % Δ (IG 1 - KG) = -5,7 % Δ (IG 2 - KG) = -7,9 %	T1: IG 1 und KG: 0,68 IG 2 und KG: 0,57 IG 1 und IG 2: 1,19	k. A.
Linder et al. 2009 USA	T0: unveröffentlichte Daten T1: IG: 4601 / 11954 (39 % / k. A. / k. A.) KG: 4316 / 10007 (43 % / k. A. / k. A.)	T1: Δ (IG - KG) = -4 %	T1: IG und KG: 0,83 (95 %-KI: 0,6–1,2; p = 0.30)	k. A.
**Cals et al. 2009 Niederlande	<u>Antibiotikaverordnungs-raten in den jeweiligen Studienarmen (nur für T1):</u> CRP-POCT-Gruppe: 43 / 110 (39 % / 25,6–52,6 / k. A.) KT-Gruppe: 28 / 84 (33 % / 19,5–47,1 / k. A.) CRP-POCT + KT-Gruppe: 27 / 117 (23 % / 11,6–34,6 / k. A.) KG: 80 / 120 (67 % / 53,9–79,5 / k. A.)	T1: Δ (CRP-POCT-Gruppe - KG) = -28 % Δ (KT-Gruppe - KG) = -34 % Δ (CRP-POCT/KT - KG) = -44 % Δ (CRP-POCT - KT) = +6 % Δ (CRP-POCT - CRP-POCT / KT) = +16 % Δ (KT - CRP-POCT / KT) = +10 % Δ (KT - CRP-POCT) = -6 %	T1: kumulative CRP-POCT Gruppe und kumulative keine-CRP-POCT* Gruppe: 0,39 kumulative CRP-POCT Gruppe und kumulative-KT Gruppe: 1,18	k. A.

Antibiotikaverordnungsraten in den jeweiligen faktoriellen Gruppen (T1 + T2):

CRP-POCT-Gruppe:

T1: 70 / 227 (30,8 % / 21,8–39,8 / k. A.)

T2: 102 / 227 (44,9 % / 35,2–54,6 / k. A.)

KG für CRP-POCT = keine-CRP-POCT-Gruppe:

T1: 108 / 204 (52,9 % / 43,0–62,8 / k. A.)

T2: 119 / 204 (58,3 % / 48,5–68,1 / k. A.)

Vergleich der 2 Gruppen:

T1: $p < 0.02$

T2: $p < 0.01$

KT-Gruppe:

T1: 55 / 201 (27,4 % / 25,6–36,6 / k. A.)

T2: 76 / 201 (37,8 % / 28,1–47,5 / k. A.)

KG für KT = keine-KT-Gruppe:

T1: 123 / 230 (53,5 % / 43,8–63,2 / k. A.)

T2: 145 / 230 (63 % / 53,6–72,4 / k. A.)

Vergleich der 2 Gruppen:

T1: $p < 0.01$

T2: $p < 0.001$

Δ (CRP-POCT/KT - CRP-POCT) = -16 %

Δ (CRP-POCT/KT - KT) = -10 %

Nur Berechnung für T2:

Δ (kumulative CRP-POCT*Gruppe - kumulative keine-CRP-POCT*Gruppe):

-13,4 %

Δ (kumulative KT Gruppe - kumulative keine-KT Gruppe):

-25,2 %

kumulative KT Gruppe und kumulative keine-KT Gruppe: 0,33

T2:

kumulative CRP-POCT Gruppe und kumulative keine-CRP-POCT* Gruppe: 0,58

kumulative CRP-POCT Gruppe und kumulative KT Gruppe: 1,34

kumulative KT Gruppe und kumulative keine-KT Gruppe: 0,36

**Cals et al. 2010 Niederlande	T1: IG: 56 / 129 (43,4 % / k. A. / k. A.) KG: 73 / 129 (56,6 % / k. A. / k. A.) RR = 0,77 (95 %-KI: 0,56–0,98) T2: IG: 68 / 129 (52,7 % / k. A. / k. A.) KG: 84 / 129 (65,1 % / k. A. / k. A.) RR = 0,81 (95 %-KI: 0,62–0,99)	Nur Berechnung für T2: Δ (IG - KG) = -12,4 %	T1: IG und KG: 0,59 T2: IG und KG: 0,6	k. A.
Linder et al. 2010 USA	T0: Baseline (unveröffentlichte Daten) T1: IG: 3912 / 8406 (47 % / k. A. / k. A.) KG: 4761 / 10082 (47 % / k. A. / k. A.) A.)	T1: Δ (IG - KG) = 0 %	T1: IG und KG: 0,97 (95 %-KI: 0,7–1,4; p = 0,87)	k. A.
Worrall et al. 2010 Kanada	T1: IG: 33 / 75 (43,2 % / k. A. / k. A.) KG: 32 / 74 (44 % / k. A. / k. A.) p=0,924	T1: Δ (IG - KG) = -0,8 %	T1: IG und KG: 0,97	k. A.
Llor et al. 2010 Spanien	T1: IG: 123 / 281 (43,8 % / k. A. / p < 0.001) KG: 168 / 262 (64,1 % / k. A. / k. A.)	T1: Δ (IG - KG) = -20,3 %	T1: IG und KG: 0,46	k. A.
McGinn et al. 2013 USA	T1: IG: 171 / 586 (29,2 % / k. A. / k. A.) KG: 153 / 398 (38,4 % / k. A. / k. A.) Vergleich IG/KG: RR: 0,73 (95 %-KI: 0,58–0,92, p = 0.008) Altersadjustierte RR: 0,74 (95% KI:	T1: Δ (IG - KG) = -9,2 %	T1: IG und KG: 0,66	k. A.

0,60–0,92; p = 0.008)

Hui Min Lee et al. 2016	T1: IG: 94 / 457 (20,6 %/ k. A./ k. A.) KG: 81 / 457 (17,7 %/ k. A./ k. A.)	T1: Δ (IG - KG) = +2,9 %	T1: IG und KG: 1,20 (95 %-KI: 0,84–1,72; p = 0.313)	k. A.
Singapur				

Legende: CRP – C-reaktives Protein; DID – Differenz von Differenzen; IG – Interventionsgruppe; k. A. – keine Angabe; KG – Kontrollgruppe; KI- Konfidenzintervall; KT – Kommunikationstraining; OR – Odds Ratio; CRP-POCT – Point-of-Care Test; RR – Relatives Risiko; T0 – Baseline; T1 bzw. T2 – Postinterventionsmesspunkte

** Cals et al. 2009 und Cals et al. 2010: Antibiotikaverordnungsraten der Patientenpopulation wurden während der Initialkonsultation (T1) und in einem Zeitraum von 28 Tagen nach Initialkonsultation (T2) ermittelt. Die Verordnungsraten zu T2 beinhalten die Verordnungsraten zu T1.

6 Thesenpapier

Einleitung

Im Sinne der Evidenzbasierten Medizin beruht der Prozess der klinischen Entscheidungsfindung auf drei Säulen: der klinischen Expertise der Ärztin, dem aktuellen Stand der Wissenschaft und den Wünschen der PatientInnen.

Die starke Zunahme an medizinischem Wissen stellt die klinisch tätige Ärztin vor die schwierige Aufgabe, auf dem neuesten Stand der Wissenschaft zu bleiben.

Systematische Übersichtsarbeiten, Metanalysen und Leitlinien schlagen eine Brücke zwischen den neuesten Forschungsergebnissen und den klinisch tätigen ÄrztInnen, indem sie Studien zu einer definierten Fragestellung sinnvoll zusammenfassen und interpretieren.

In dieser Arbeit wird die Bedeutung der systematischen Übersichtsarbeiten am Beispiel der Optimierung von Antibiotikaverordnungen bei akuten Atemwegsinfektionen (AWI) in der Primärversorgung verdeutlicht.

Das Problem zunehmender bakterieller Resistenzraten steht im unmittelbaren Zusammenhang mit der Zunahme von (nicht-indizierten) Antibiotikaverordnungen.

Gründe für das inadäquate Verschreiben von Antibiotika fußen im Wesentlichen auf zwei Erklärungsansätzen: Zum einen auf dem von der Ärztin verspürten Verordnungsdruck während der Konsultation auf Grund eines AWI, zum anderen auf dem Problem der diagnostischen Unsicherheit bei der sicheren Differenzierung zwischen einer bakteriellen und einer viralen AWI.

Diese systematische Übersichtsarbeit schließt an eine im Jahr 2005 veröffentlichte systematische Übersichtsarbeit an und fasst die Ergebnisse von randomisierten kontrollierten Interventionsstudien (RCTs) zusammen, die zwischen 2005 und 2016 veröffentlicht wurden. Das Ziel dieser Interventionsstudien ist die Reduktion von Antibiotikaverordnungen bei akuten AWI bei PatientInnen ≥ 13 Jahren in der Primärversorgung.

Die eingeschlossenen Studien werden hinsichtlich der statistischen sowie klinischen Signifikanz untersucht und vorgestellt.

Material und Methode

Das *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* aus dem Jahr 2011 (Version 5.1) der *Cochrane Collaboration* sowie die PRISMA-Checkliste dienten als Grundlage bei der Durchführung dieser systematischen Übersichtsarbeit.

In den Datenbanken *MEDLINE* und *Cochrane Library* erfolgte die Literatursuche für den Zeitraum vom 1.1.2015–31.7.2016 mit entsprechenden Suchtermen.

Insgesamt wurden 690 Ergebnisse auf die Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Nach diesem Prozess der Studienselektion wurden 17 Studien eingeschlossen.

Relevante Kenngrößen – u. a. relative und absolute Antibiotikaverordnungen, 95 %-Konfidenzintervalle, p-Werte – wurden extrahiert und tabellarisch zusammengefasst.

Aus Ermangelung einer Definition, ab wann eine Senkung der Antibiotikaverordnungen als klinisch relevant angesehen wird, wurde eine Definition eines klinisch relevanten Interventionseffekts neu entwickelt.

Für Studien mit Postinterventionsdaten wird ein Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe (KG) von mindestens 10 % in den Antibiotikaverordnungsraten zugunsten der Interventionsgruppe (IG) als klinisch relevanter Interventionseffekt erachtet.

Für Studien mit Baseline- und Postinterventionsdaten wird eine Differenz in Differenzen von mindestens 10 % zugunsten der IG als klinisch relevant erachtet.

Eine qualitative Bewertung der eingeschlossenen Studien erfolgte anhand des *Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials*.

Ergebnisse

Siebzehn Studien wurden in diese systematische Übersichtsarbeit eingeschlossen.

Zehn RCTs stammen aus Europa, 6 aus Nordamerika. Ein RCT stammt aus Asien.

Die Anzahl der teilnehmenden ÄrztInnen war sehr heterogen in den eingeschlossenen RCTs und umfasste einen Bereich zwischen 6 und 573.

Ebenso verhielt es sich bei der Anzahl der teilnehmenden PatientInnen. Die RCTs schlossen zwischen 149 und 1.115.359 PatientInnen ein.

Zwölf Studien konnten die Antibiotikaverordnungsraten in einem statistisch signifikanten Ausmaß senken.

Acht RCTs erhoben Antibiotikaverordnungsraten vor (Baseline) und nach Durchführung der Intervention. Das Baselineverordnungsniveau umfasste einen Bereich von 24,4 % (95 %-KI: 22,2–26,5; p-Wert: keine Angabe) bis 80 %. (95 %-KI: keine Angabe; p-Wert: keine Angabe) Die Veränderungen der Antibiotikaverordnungsrate in den IG lagen zwischen +0,3 % und -23 %. In den KG lagen diese zwischen +12,9 % und -13,1 %. Die Unterschiede in den Verordnungsraten zwischen IG und KG lagen -34 % und +6,2%.

Neun Studien erhoben nur Postinterventionsdaten. Das Antibiotikaverordnungsniveau lag zwischen 13,5 % (95 %-KI: keine Angabe; p-Wert: keine Angabe) und 67 % (95 %-KI: 53,9–79). Bei einem Vergleich zwischen IG und KG lagen die Unterschiede in den Antibiotikaverordnungsraten zwischen +2,9 % und -44 % zugunsten der IG.

Die implementierten Interventionen lassen sich in ÄrztInnen-, PatientInnen- und Diagnose-zentrierte Interventionen einteilen.

Sechs Studien konnten klinisch relevante Senkungen der Antibiotikaverordnungen verzeichnen. Diese sechs Studien beinhalten 11 klinisch erfolgreiche Interventionskonzepte auf Grund mehrarmiger oder faktorieller Studiendesigns.

Alle klinisch erfolgreichen Interventionen enthalten diagnose-zentrierte Interventionen (klinische Entscheidungshilfen oder Point-of-Care Tests), die alleine oder in Kombination mit ÄrztInnen-zentrierten Interventionen (ärztliches Kommunikationstraining oder Wissensvermittlung) eingesetzt wurden.

PatientInnen-zentrierte Interventionen wurden nicht als alleinige Intervention implementiert, sondern nur als zusätzliches Element.

Diskussion

Die Bedeutung des Antibiotikaverordnungsniveaus bei akuten AWI hat sich in dieser Arbeit als bedeutender Einflussfaktor herauskristallisiert. Die Einteilung in Niedrig-(<

30 %), Mittel- (30 % – 50 %) und Hochverordnungsländer (> 50 %) ist für die Wahl der Intervention entscheidend.

Diagnosezentrierte Interventionen – wie die Messung der Konzentration des C-reaktiven Proteins mittels POCT, der Streptokokken-Schnelltest und klinische Entscheidungshilfen – sind in Hochverordnungsländern häufig eingesetzte und effektive Interventionen zur Senkung der Antibiotikaverordnungsraten bei akuten Atemwegsinfektionen.

In Ländern mit niedrigem und mittlerem Antibiotikaverordnungsniveau sind das ärztliche Kommunikationstraining sowie Feedback zum individuellen Antibiotikaverordnungsniveau geeignete Interventionen, um Antibiotikaverordnungen zu senken.

Alle in dieser systematischen Übersichtsarbeit eingeschlossenen Studien stammen aus Industrieländern. Entwicklungs- und Schwellenländer sind somit nicht repräsentiert.

Die eingeschlossenen Studien unterscheiden sich u. a. erheblich in der Länge der Nachbeobachtungszeiträume, der Anzahl der teilnehmenden ÄrztInnen und PatientInnen, der Anzahl der Datenerhebungsphasen und in ihrer methodischen Qualität.

Nur acht der eingeschlossenen 17 Studien führten eine Baselineerhebung durch.

Ein einheitlicher Forschungsstandard ist notwendig, um die Vergleichbarkeit internationaler Studienergebnisse und eine gepoolte Darstellung der Ergebnisse mittels Metaanalyse zu ermöglichen.

Dieser Forschungsstandard sollte auf die methodische Vorgehensweise (Baselineverordnungsraten, Mindestdauer des Nachbeobachtungszeitraums, das Veröffentlichen statistischer Kennzahlen) sowie auf die Darstellung der erhobenen Antibiotikaverordnungsraten abzielen.

Diese systematische Übersichtsarbeit verdeutlicht, dass eine kontinuierliche Neubewertung von Evidenz notwendig ist. Technischer Fortschritt sowie die stetige Publikation von Studienergebnissen werden auch in Zukunft bereits etablierte Interventionskonzepte in Frage stellen und eine ständige Aktualisierung von Empfehlungen nötig machen.

7 Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig durchgeführt und verfasst habe. Die verwendeten Quellen und Hilfsmittel sind im Text kenntlich gemacht und im Literaturverzeichnis vollständig aufgeführt.

.....

Anna Kathrin Köchling

8 Danksagung

Ich möchte mich bei Herrn Professor Attila Altiner bedanken, der die Aufgabe des Erstgutachters übernommen hat. Während meiner Tätigkeit als wissenschaftliche Mitarbeiterin im Forschungsprojekt CHANGE 2 entstand damals die Idee dieser systematischen Übersichtsarbeit. Für diese Anregung und Betreuung ebenso für die lehrreiche Zeit am Institut für Allgemeinmedizin möchte ich mich herzlich bedanken.

Insbesondere möchte ich Herrn Prof. Jean-François Chenot danken, der als zweiter Reviewer bei der Literaturrecherche und Beurteilung der methodischen Studienqualität sehr zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat. Durch seine Unterstützung und Expertise auf dem Gebiet der systematischen Übersichtsarbeiten war die Verfassung der systematischen Übersichtsarbeit „Reduction of antibiotic prescriptions for acute respiratory tract infections in primary care: a systematic review“ möglich. Für die freundliche und konstruktive Zusammenarbeit, bei der ich eine Menge lernen konnte, möchte ich mich herzlich bedanken.

Bei Frau Dr. Christin Löffler möchte ich mich herzlich für ihre wertvollen Anregungen beim Schreiben der Dissertation bedanken. Dafür, dass ich sie bei Fragen jeglicher Art kontaktieren und auf ihre schnelle Rückmeldung zählen konnte, bin ich ihr ungeheuer dankbar. Ihre stilistischen und inhaltlichen Anregungen waren für diese Dissertation essentiell.

Zudem möchte ich mich bei Femke Böhmer und Dr. Stefan Reinsch bedanken, die bei der Beurteilung der methodischen Studienqualität die Rolle des zweiten Reviewers übernahmen. Zudem übernahm Dr. Stefan Reinsch während seiner Tätigkeit am Institut für Allgemeinmedizin die Funktion des zweiten Reviewers bei der Literaturrecherche.

Ich danke auch meinem Freund Tom Warnke für seine liebevolle Unterstützung.

9 Publikationen

Anna Köchling, Christin Löffler, Stefan Reinsch, Anne Hornung, Femke Böhmer, Attila Altiner und Jean-François Chenot. *Reduction of antibiotic prescription for acute respiratory tract infections in primary care: a systematic review*. Implement Sci. 2018 Mar 20;13(1):47.

Tim Johansson, Muna E. Abuzahra, Sophie Keller, Eva Mann, Barbara Faller, Christina Sommerauer, Jennifer Höck, Christin Löffler, **Anna Köchling**, Jochen Schuler, Maria Flamm und Andreas Sönnichsen. *Impact of strategies to reduce polypharmacy on clinically relevant endpoints: a systematic review and meta-analysis*. Br J Clin Pharmacol, 82: 532–548. Mai 2016.

Christian Helbig, **Anna Köchling**, Andreas Ahlfeldt, Anja Wollny, Annette Diener und Attila Altiner. *Optimierung des Antibiotikaverordnungsverhaltens bei akuten Atemwegsinfekten in der Primärversorgung – eine Prozessdarstellung zur Entwicklung eines E-Learning-Prototyps*. Vortrag, Deutscher Kongress für Versorgungsforschung 2015.

Anna Köchling, Christin Löffler, Stefan Reinsch, Jean-François Chenot und Attila Altiner. *Intervention zur Reduktion nicht-indizierter Antibiotikaverordnungen bei akuten Atemwegsinfektionen in der Primärversorgung – Ergebnisse einer systematischen Literaturrecherche*. Vortrag, DEGAM-Kongress 2013.

Attila Altiner, Reinhard Berner, Annette Diener, Gregor Feldmeier, **Anna Köchling**, Christin Löffler, Helmut Schröder, Achim Siegel, Anja Wollny und Winfried V. Kern. *Converting habits of antibiotic prescribing for respiratory tract infections in German primary care – the cluster-randomized controlled CHANGE-2 trial*. BMC Family Practice, 13(1):124, Dezember 2012.

Anna Köchling, Attila Altiner, Winfried V. Kern, Christin Löffler, Annette Diener, Gregor Feldmeier, Reinhard Berner und Anja Wollny. *Die CHANGE-2-Studie – Vermeidung unnötiger Antibiotikaverordnungen bei akuten Atemwegsinfektionen*. Vortrag, Auftaktveranstaltung des BMBF- Förderschwerpunkts „Studien in der Versorgungsforschung“, Berlin 08.10.2012

10 Literaturverzeichnis:

1. Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*. 13. Januar 1996;312(7023):71–2.
2. Eichler M, Pokora R, Schwentner L, Blettner M. Evidenzbasierte Medizin: Möglichkeiten und Grenzen. *Dtsch Arztebl Int*. 21. Dezember 2015;112(51–52):A-2190.
3. Antes G. Evidence-based medicine. *Internist*. 1998;39(9):899–908.
4. Ramsey PG, Carline JD, Inui TS, Larson EB, Logerfo JP, Norcini JJ, u. a. Changes Over Time in the Knowledge Base of Practicing Internists. *J Am Med Assoc*. 28. August 1991;266(8):1103–7.
5. Lelgemann M, Lang B, Kunz R, Antes G. Leitlinien. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz*. 1. Februar 2005;48(2):215–20.
6. Kabisch M, Ruckes C, Seibert-Grafe M, Blettner M. Randomisierte kontrollierte Studien. *Dtsch Arztebl Int*. 30. September 2011;108(39):663–8.
7. Antes G. Ist das Zeitalter der Kausalität vorbei? *Z Für Evidenz Fortbild Qual Im Gesundheitswesen*. 1. Januar 2016;112(Supplement 1):S16–22.
8. Was ist Evidenz-basierte Medizin und was nicht? | Cochrane Deutschland [Internet]. [zitiert 28. November 2017]. Verfügbar unter: /de/sackett-artikel
9. Haynes RB, Devereaux PJ, Guyatt GH. Clinical expertise in the era of evidence-based medicine and patient choice. *Evid Based Med*. 1. März 2002;7(2):36–8.
10. Klemperer D. Arzt-Patient-Beziehung: Entscheidung über Therapie muss gemeinsam getroffen werden. *Dtsch Arztebl Int*. 21. März 2003;100(12):A-753.
11. Elwyn G, Edwards A, Kinnersley P. Shared decision-making in primary care: the neglected second half of the consultation. *Br J Gen Pr*. 1. Juni 1999;49(443):477–82.
12. Charles C, Gafni A, Whelan T. Shared decision-making in the medical encounter: what does it mean? (or it takes at least two to tango). *Soc Sci Med* 1982. März 1997;44(5):681–92.
13. Makoul G, Clayman ML. An integrative model of shared decision making in medical encounters. *Patient Educ Couns*. 1. März 2006;60(3):301–12.
14. Hamann J, Loh A, Kasper J, Neuner B, Spies C, Kissling W, u. a. Partizipative Entscheidungsfindung Effects of a shared decision making model in psychiatric and neurologic practice. *Nervenarzt*. 1. September 2006;77(9):1071–8.
15. Horwitz RI. The dark side of evidence-based medicine. *Cleve Clin J Med*. Oktober 1996;63(6):320–3.
16. Bölter R, Kühlein T, Ose D, Götz K, Freund T, Szecsenyi J, u. a. Barrieren der Hausärzte gegen Evidenzbasierte Medizin – ein Verständnisproblem? Eine qualitative Studie mit Hausärzten. *Z Für Evidenz Fortbild Qual Im Gesundheitswesen*. 1. Januar 2010;104(8):661–6.

17. Mühlhauser I, Meyer G. Evidenzbasierte Medizin: Klarstellung und Perspektiven. Dtsch Arztebl Int. 18. März 2016;113(11):A-486.
18. Coomarasamy A, Taylor R, Khan KS. A systematic review of postgraduate teaching in evidence-based medicine and critical appraisal. Med Teach. Januar 2003;25(1):77–81.
19. Miettinen OS. Up from 'Clinical Epidemiology' & EBM. In: Up from Clinical Epidemiology & EBM [Internet]. Springer, Dordrecht; 2010 [zitiert 5. November 2017]. S. 15–20. Verfügbar unter: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-90-481-9501-5_5
20. Hmelo-Silver CE. Problem-Based Learning: What and How Do Students Learn? Educ Psychol Rev. 1. September 2004;16(3):235–66.
21. Becker A, Hummers-Pradier E, Kochen MM. EBM im Studentenunterricht. Z Für Allg. 2001;77(6):300–304.
22. David DM, Euteneier A, Fischer MR, Hahn EG, Johannink J, Kulike K, u. a. The future of graduate medical education in Germany – Position paper of the committee on graduate medical education of the Society for Medical Education (GMA). GMS Z Für Med Ausbild [Internet]. 15. Mai 2013;30(2). Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3671322/>
23. Bradt P, Moyer V. How to teach evidence-based medicine. Clin Perinatol. Juni 2003;30(2):419–33.
24. Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin. Pressemappe des EbM-Kongresses 2009 „Evidenz & Entscheidung: System unter Druck“ [Internet]. <http://www.ebm-netzwerk.de/pdf/david-sackett-preis/pressemappe-2009.pdf>. 2009 [zitiert 30. Dezember 2017]. Verfügbar unter: <http://www.ebm-netzwerk.de/pdf/david-sackett-preis/pressemappe-2009.pdf>
25. Windeler J, Antes G, Behrens J, Donner-Banzhoff N, Lelgemann M. Kritische Evaluation ist ein Wesensmerkmal ärztlichen Handelns. Dtsch Ärztebl. 2008;105(11):565–70.
26. Ressing M, Blettner M, Klug SJ. Systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen. Dtsch Arztebl Int. 3. Juli 2009;106(27):456–63.
27. Blettner M, Sauerbrei W, Schlehofer B, Schleichenpflug T, Friedenreich C. Vergleich von traditionellen Reviews, Metaanalysen und gepoolten Analysen zur Bewertung von Risikofaktoren. Inform Biom Epidemiol Med Biol. 1997;(28):148–66.
28. Montori VM, Swiontkowski MF, Cook DJ. Methodologic issues in systematic reviews and meta-analyses. Clin Orthop. August 2003;(413):43–54.
29. Doria AS. Meta-analysis and structured literature review in radiology. Acad Radiol. April 2005;12(4):399–408.
30. Coenen M, Schuetz GM, Dewey M. Bewertung der methodischen Qualität von systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen: AMSTAR (A Measurement Tool for the Assessment of Multiple Systematic Reviews). In: RöFo-Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren [Internet]. \copyright Georg Thieme Verlag KG; 2013 [zitiert 14. Mai 2017]. S.

937–940. Verfügbar unter: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-0033-1350140>

31. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Erarbeitung von Leitlinien für Diagnostik und Therapie: Methodische Empfehlungen („Leitlinie für Leitlinien“, Stand Dez. 2004) [Internet]. [zitiert 29. Dezember 2017]. Verfügbar unter: http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/Werkzeuge/Publikationen/methoden.pdf
32. Puig S, Felder-Puig R. Evidenzbasierte Radiologie: Ein neuer Ansatz zur Bewertung von klinisch angewandter radiologischer Diagnostik und Therapie. RÖFo - Fortschritte Auf Dem Geb Röntgenstrahlen Bildgeb Verfahr. Juni 2006;178(7):671–9.
33. W M. GMS | GMS Mitteilungen aus der AWMF | Nicht aktualisierte Leitlinien werden von der AWMF nicht mehr publiziert [Internet]. [zitiert 10. Dezember 2017]. Verfügbar unter: <http://www.egms.de/static/en/journals/awmf/2008-5/awmf000165.shtml>
34. 3. Methodik — ÄZQ [Internet]. [zitiert 10. Dezember 2017]. Verfügbar unter: <http://www.leitlinien.de/leitlinien-grundlagen/leitlinienbewertung/delbi/delbi-domaene-3>
35. Butler CC, Hood K, Verheij T, Little P, Melbye H, Nuttall J, u. a. Variation in antibiotic prescribing and its impact on recovery in patients with acute cough in primary care: prospective study in 13 countries. BMJ. 24. Juni 2009;338:b2242.
36. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M, ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. Lancet Lond Engl. 12. Februar 2005;365(9459):579–87.
37. Little P, Stuart B, Moore M, Coenen S, Butler CC, Godycki-Cwirko M, u. a. Amoxicillin for acute lower-respiratory-tract infection in primary care when pneumonia is not suspected: a 12-country, randomised, placebo-controlled trial. Lancet Infect Dis. Februar 2013;13(2):123–9.
38. Tan T, Little P, Stokes T. Antibiotic prescribing for self limiting respiratory tract infections in primary care: summary of NICE guidance. BMJ. 23. Juli 2008;337:a437.
39. Brook I, Gober AE. Prophylaxis with amoxicillin or sulfisoxazole for otitis media: effect on the recovery of penicillin-resistant bacteria from children. Clin Infect Dis. 1996;22(1):143–145.
40. Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, Mant D, Hay AD. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. BMJ. 18. Mai 2010;340:c2096.
41. World Health Organization. Global action plan on antimicrobial resistance. 2015 [zitiert 13. März 2017]; Verfügbar unter: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/193736>
42. Arnold SR, Straus SE. Interventions to improve antibiotic prescribing practices in ambulatory care. Cochrane Database Syst Rev. 19. Oktober 2005;(4):CD003539.

43. Seppälä H, Klaukka T, Vuopio-Varkila J, Muotiala A, Helenius H, Lager K, u. a. The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance. *N Engl J Med*. 14. August 1997;337(7):441–6.
44. Schaffner W, Ray WA, Federspiel CF, Miller WO. Improving antibiotic prescribing in office practice. A controlled trial of three educational methods. *JAMA*. 7. Oktober 1983;250(13):1728–32.
45. Lundborg CS, Wahlström R, Oke T, Tomson G, Diwan VK. Influencing prescribing for urinary tract infection and asthma in primary care in Sweden: a randomized controlled trial of an interactive educational intervention. *J Clin Epidemiol*. August 1999;52(8):801–12.
46. Avorn J, Soumerai SB. Improving Drug-Therapy Decisions through Educational Outreach. *N Engl J Med*. 16. Juni 1983;308(24):1457–63.
47. Mainous AG, Hueston WJ, Love MM, Evans ME, Finger R. An evaluation of statewide strategies to reduce antibiotic overuse. *Fam Med*. Januar 2000;32(1):22–9.
48. Little P, Williamson I, Warner G, Gould C, Gantley M, Kinmonth AL. Open randomised trial of prescribing strategies in managing sore throat. *BMJ*. 8. März 1997;314(7082):722–7.
49. Little P, Gould C, Williamson I, Moore M, Warner G, Dunleavy J. Pragmatic randomised controlled trial of two prescribing strategies for childhood acute otitis media. *Bmj*. 2001;322(7282):336–342.
50. Arroll B, Kenealy T, Kerse N. Do delayed prescriptions reduce the use of antibiotics for the common cold? A single-blind controlled trial. *J Fam Pract*. April 2002;51(4):324–8.
51. Belongia EA, Sullivan BJ, Chyou PH, Madagame E, Reed KD, Schwartz B. A community intervention trial to promote judicious antibiotic use and reduce penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* carriage in children. *Pediatrics*. September 2001;108(3):575–83.
52. Finkelstein JA, Davis RL, Dowell SF, Metlay JP, Soumerai SB, Rifas-Shiman SL, u. a. Reducing antibiotic use in children: a randomized trial in 12 practices. *Pediatrics*. Juli 2001;108(1):1–7.
53. Hennessy TW, Petersen KM, Bruden D, Parkinson AJ, Hurlburt D, Getty M, u. a. Changes in antibiotic-prescribing practices and carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: A controlled intervention trial in rural Alaska. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15. Juni 2002;34(12):1543–50.
54. MacCara ME, Sketris IS, Comeau DG, Weerasinghe SD. Impact of a Limited Fluoroquinolone Reimbursement Policy on Antimicrobial Prescription Claims. *Ann Pharmacother*. 1. Juli 2001;35(7–8):852–8.
55. Juncosa S, Porta M. Effects of primary health care reform on the prescription of antibiotics A longitudinal study in a Spanish county. *Eur J Public Health*. 1. März 1997;7(1):54–60.
56. Christakis DA, Zimmerman FJ, Wright JA, Garrison MM, Rivara FP, Davis RL. A

- randomized controlled trial of point-of-care evidence to improve the antibiotic prescribing practices for otitis media in children. *Pediatrics*. Februar 2001;107(2):E15.
57. McIsaac WJ, Goel V, To T, Permaul JA, Low DE. Effect on antibiotic prescribing of repeated clinical prompts to use a sore throat score: lessons from a failed community intervention study. *J Fam Pract*. April 2002;51(4):339–44.
 58. McIsaac DWJ, Goel DV. Effect of an Explicit Decision-Support Tool on Decisions to Prescribe Antibiotics for Sore Throat. *Med Decis Making*. 1. Januar 1998;18(2):220–8.
 59. Macfarlane J, Holmes W, Gard P, Thornhill D, Macfarlane R, Hubbard R. Reducing antibiotic use for acute bronchitis in primary care: blinded, randomised controlled trial of patient information leaflet. *BMJ*. 12. Januar 2002;324(7329):91.
 60. Coxeter P, Del Mar CB, McGregor L, Beller EM, Hoffmann TC. Interventions to facilitate shared decision making to address antibiotic use for acute respiratory infections in primary care. *Cochrane Database Syst Rev*. 12. November 2015;(11):CD010907.
 61. Drekonja DM, Filice GA, Greer N, Olson A, MacDonald R, Rutks I, u. a. Antimicrobial stewardship in outpatient settings: a systematic review. *Infect Control Hosp Epidemiol*. Februar 2015;36(2):142–52.
 62. Clark RC, Mayer RE. *E-Learning and the Science of Instruction: Proven Guidelines for Consumers and Designers of Multimedia Learning*. John Wiley & Sons; 2016. 528 S.
 63. Greaves RF. e-Learning: A Model to Support Ongoing Education. *EJIFCC*. 10. Oktober 2017;28(3):185–92.
 64. Manager HCTPCT. Antibiotic Use in Outpatient Settings [Internet]. [zitiert 1. November 2017]. Verfügbar unter: <http://pew.org/1N89p4C>
 65. Altiner A, Wilm S, Däubener W, Bormann C, Pentzek M, Abholz H-H, u. a. Sputum colour for diagnosis of a bacterial infection in patients with acute cough. *Scand J Prim Health Care*. 2009;27(2):70–3.
 66. Shaikh N, Leonard E, Martin JM. Prevalence of Streptococcal Pharyngitis and Streptococcal Carriage in Children: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 1. September 2010;126(3):e557–64.
 67. Ebell MH, Smith MA, Barry HC, Ives K, Carey M. The rational clinical examination. Does this patient have strep throat? *JAMA*. 13. Dezember 2000;284(22):2912–8.
 68. Dasaraju PV, Liu C. Infections of the Respiratory System. In: Baron S, Herausgeber. *Medical Microbiology* [Internet]. 4th Aufl. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK8142/>
 69. Landesamt für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz Nordrhein-Westfalen. Reserve-Antibiotika, Antibiotika-Verbrauch, Antibiotika-Reserve - Sachstandsbericht [Internet]. https://www.lanuv.nrw.de/fileadmin/lanuv/verbraucher/pdf/Sachstandsbericht_Ant

- ibiotika.pdf. 2015 [zitiert 30. Dezember 2017]. Verfügbar unter: https://www.lanuv.nrw.de/fileadmin/lanuv/verbraucher/pdf/Sachstandsbericht_Antibiotika.pdf
70. Schulz M, Kern WV, Hering R, Schulz M, Bätzing-Feigenbaum J. Infoblatt: Antibiotikaverordnungen in der ambulanten Versorgung in Deutschland bei bestimmten Infektionserkrankungen [Internet]. https://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/46/Antibiotika_best_Infektionskrankheiten_Nebenbericht.pdf. [zitiert 25. Mai 2017]. Verfügbar unter: http://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/46/Antibiotika_best_Infektionskrankheiten_Infoblatt.pdf
 71. Roca I, Akova M, Baquero F, Carlet J, Cavaleri M, Coenen S, u. a. The global threat of antimicrobial resistance: science for intervention. *New Microbes New Infect.* 16. April 2015;6:22–9.
 72. Robert Koch Institut - Arbeitsgemeinschaft Influenza. Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland Saison 2012/13 [Internet]. <https://influenza.rki.de/Saisonberichte/2012.pdf>. 2013 [zitiert 25. Mai 2017]. Verfügbar unter: <https://influenza.rki.de/Saisonberichte/2012.pdf>
 73. Marschall J, Hildebrandt-Heene S, Sydow H, Nolting H-D. Schwerpunkt: Gender und Gesundheit. Rebscher H, Herausgeber. Heidelberg: medhochzwei Verlag GmbH; 2016. 175 S. (Gesundheitsreport).
 74. Spinks A, Glasziou PP, Del Mar CB. Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev.* 5. November 2013;(11):CD000023.
 75. Barbut F, Meynard JL. Managing antibiotic associated diarrhoea. *BMJ.* 8. Juni 2002;324(7350):1345–6.
 76. Kaltenbach G, Heitz D. [Antibiotic-associated diarrhea in the elderly]. *Rev Med Interne.* Januar 2004;25(1):46–53.
 77. Arvola T, Laiho K, Torkkeli S, Mykkänen H, Salminen S, Maunula L, u. a. Prophylactic *Lactobacillus GG* reduces antibiotic-associated diarrhea in children with respiratory infections: a randomized study. *Pediatrics.* November 1999;104(5):e64.
 78. Interactions [Internet]. nhs.uk. [zitiert 9. Dezember 2017]. Verfügbar unter: <https://www.nhs.uk, www.nhs.uk/conditions/antibiotics/interactions/>
 79. Wester CW, Durairaj L, Evans AT, Schwartz DN, Husain S, Martinez E. Antibiotic Resistance: A Survey of Physician Perceptions. *Arch Intern Med.* 28. Oktober 2002;162(19):2210.
 80. Ariana M, Eleftheria M. Antibiotic Resistance and Infection Control: Physicians Aspects and Beliefs. *J Antimicrob Agents* [Internet]. 2017 [zitiert 4. Februar 2018];3(2). Verfügbar unter: <https://www.omicsonline.org/open-access/antibiotic-resistance-and-infection-control-physicians-aspects-and-beliefs-2472-1212-1000139.php?aid=88378>
 81. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Empfehlungen zur Therapie akuter Atemwegsinfektionen und der ambulant erworbenen Pneumonie [Internet]. 3. Aufl. 2013 [zitiert 4. Februar 2018]. (Arzneiverordnung in der Praxis; Bd. 40). Verfügbar unter: <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A->

82. Akute Atemwegsinfekte: Therapieoptionen bei Erwachsenen und Kindern [Internet]. my-cme/arztCME: Zertifizierte Fortbildung für Gesundheitsfachberufe. 2016 [zitiert 4. Februar 2018]. Verfügbar unter: <https://www.my-cme.de/akute-atemwegsinfekte-therapieoptionen-bei-erwachsenen-und-kindern-apo/>
83. Die Mikroben-Killer [Internet]. stern.de. 2007 [zitiert 4. Februar 2018]. Verfügbar unter: <http://www.stern.de/gesundheit/grippe/therapie/antibiotika-die-mikroben-killer-602335.html>
84. Erkältung [Internet]. Apotheken Umschau. 2012 [zitiert 4. Februar 2018]. Verfügbar unter: <https://www.apotheken-umschau.de/Erkaeltung>
85. Wood F, Simpson S, Butler CC. Socially responsible antibiotic choices in primary care: a qualitative study of GPs' decisions to prescribe broad-spectrum and fluoroquinolone antibiotics. *Fam Pract*. Oktober 2007;24(5):427–34.
86. Altiner A, Brockmann S, Sielk M, Wilm S, Wegscheider K, Abholz H-H. Reducing antibiotic prescriptions for acute cough by motivating GPs to change their attitudes to communication and empowering patients: a cluster-randomized intervention study. *J Antimicrob Chemother*. September 2007;60(3):638–44.
87. Butler CC, Rollnick S, Pill R, Maggs-Rapport F, Stott N. Understanding the culture of prescribing: qualitative study of general practitioners' and patients' perceptions of antibiotics for sore throats. *BMJ*. 5. September 1998;317(7159):637–42.
88. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, u. a. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 18. Oktober 2011;343:d5928.
89. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *J Clin Epidemiol*. Oktober 2009;62(10):1006–12.
90. Riva JJ, Malik KMP, Burnie SJ, Endicott AR, Busse JW. What is your research question? An introduction to the PICOT format for clinicians. *J Can Chiropr Assoc*. September 2012;56(3):167–71.
91. Rossaint R, Kuhlen R, Kuhlen-Rossaint, Aachener Anästhesie-Symposium, Herausgeber. Evidenzbasierte Medizin in Anästhesie und Intensivmedizin: mit 22 Tabellen ; [zwanzigstes Aachener Anästhesie-Symposium, 31.1. - 1.2.2003 in Aachen]. Heidelberg: Springer Medizin; 2005. 194 S.
92. Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PM, Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 10. November 2003;3:25.
93. Bjerrum L, Cots JM, Llor C, Molist N, Munck A. Effect of intervention promoting a reduction in antibiotic prescribing by improvement of diagnostic procedures: a prospective, before and after study in general practice. *Eur J Clin Pharmacol*. November 2006;62(11):913–8.
94. Gjelstad S, Høye S, Straand J, Brekke M, Dalen I, Lindbæk M. Improving antibiotic prescribing in acute respiratory tract infections: cluster randomised trial from

- Norwegian general practice (prescription peer academic detailing (Rx-PAD) study). *BMJ*. 26. Juli 2013;347:f4403.
95. McGinn TG, McCullagh L, Kannry J, Knaus M, Sofianou A, Wisnivesky JP, u. a. Efficacy of an evidence-based clinical decision support in primary care practices: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 23. September 2013;173(17):1584–91.
 96. Bertrand M, Duflo E, Mullainathan S. How Much Should We Trust Differences-In-Differences Estimates? *Q J Econ*. 1. Februar 2004;119(1):249–75.
 97. Abadie A. Semiparametric Difference-in-Differences Estimators. *Rev Econ Stud*. 1. Januar 2005;72(1):1–19.
 98. Wood L, Egger M, Gluud LL, Schulz KF, Jüni P, Altman DG, u. a. Empirical evidence of bias in treatment effect estimates in controlled trials with different interventions and outcomes: meta-epidemiological study. *BMJ*. 15. März 2008;336(7644):601–5.
 99. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, Forciea MA, for the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 4. April 2017;166(7):514.
 100. Briel M, Langewitz W, Tschudi P, Young J, Hugenschmidt C, Bucher HC. Communication training and antibiotic use in acute respiratory tract infections. A cluster randomised controlled trial in general practice. *Swiss Med Wkly*. 15. April 2006;136(15–16):241–7.
 101. Gonzales R, Anderer T, McCulloch CE, Maselli JH, Bloom FJ, Graf TR, u. a. A Cluster-Randomized Trial of Decision Support Strategies for Reducing Antibiotic Use for Acute Bronchitis. *JAMA Intern Med*. 25. Februar 2013;173(4):267–73.
 102. Cals JWL, Butler CC, Hopstaken RM, Hood K, Dinant G-J. Effect of point of care testing for C reactive protein and training in communication skills on antibiotic use in lower respiratory tract infections: cluster randomised trial. *BMJ*. 5. Mai 2009;338:b1374.
 103. Linder JA, Schnipper JL, Tsurikova R, Yu T, Volk LA, Melnikas AJ, u. a. Documentation-based clinical decision support to improve antibiotic prescribing for acute respiratory infections in primary care: a cluster randomised controlled trial. *Inform Prim Care*. 2009;17(4):231–40.
 104. Jeffrey A, Linder MD, Jeffrey L, Schnipper MD, Ruslana Tsurikova M, D. Tony Yu MD, Lynn A, Volk MHS, Andrea J, Melnikas MPH, u. a. Electronic Health Record Feedback to Improve Antibiotic Prescribing for Acute Respiratory Infections. *Am J Manag Care* [Internet]. 22. Dezember 2010 [zitiert 14. März 2017];16(Special Issue: Health Information Technology — Guest Editors: Sachin H. Jain, MD, MBA; and David Blumenthal, MD, MPP). Verfügbar unter: http://www.ajmc.com/journals/supplement/2010/ajmc_10dec_hit/ajmc_10hitdeclin der_exclu_e311
 105. Little P, Stuart B, Francis N, Douglas E, Tonkin-Crine S, Anthierens S, u. a. Effects of internet-based training on antibiotic prescribing rates for acute respiratory-tract infections: a multinational, cluster, randomised, factorial, controlled trial.

- Lancet Lond Engl. 5. Oktober 2013;382(9899):1175–82.
106. Andreeva E, Melbye H. Usefulness of C-reactive protein testing in acute cough/respiratory tract infection: an open cluster-randomized clinical trial with C-reactive protein testing in the intervention group. *BMC Fam Pract.* 2014;15:80.
 107. Gulliford MC, van Staa T, Dregan A, McDermott L, McCann G, Ashworth M, u. a. Electronic health records for intervention research: a cluster randomized trial to reduce antibiotic prescribing in primary care (eCRT study). *Ann Fam Med.* Juli 2014;12(4):344–51.
 108. Meeker D, Linder JA, Fox CR, Friedberg MW, Persell SD, Goldstein NJ, u. a. Effect of Behavioral Interventions on Inappropriate Antibiotic Prescribing Among Primary Care Practices: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 9. Februar 2016;315(6):562–70.
 109. Cals JWL, Schot MJC, Jong SAM de, Dinant G-J, Hopstaken RM. Point-of-Care C-Reactive Protein Testing and Antibiotic Prescribing for Respiratory Tract Infections: A Randomized Controlled Trial. *Ann Fam Med.* 1. März 2010;8(2):124–33.
 110. Worrall G, Kettle A, Graham W, Hutchinson J. Postdated versus usual delayed antibiotic prescriptions in primary care: Reduction in antibiotic use for acute respiratory infections? *Can Fam Physician Med Fam Can.* Oktober 2010;56(10):1032–6.
 111. Llor C, Madurell J, Balagué M, Gómez M, Cots JM. Impact of rapid antigen detection testing on antibiotic prescription in acute pharyngitis in adults. a multi-centric randomized controlled trial. *Br J Gen Pr.* 2011;61(586):e244-251.
 112. Hui Min Lee M, Shaw Teng Pan D, Huixin Huang J, I-Cheng Chen M, Hui Goh E, Jiang L. Efficacy of a patient-based health education intervention in reducing antibiotic use for acute upper respiratory tract infections in the private sector primary care setting in Singapore.
 113. Cals JWL, de Bock L, Beckers P-JHW, Francis NA, Hopstaken RM, Hood K, u. a. Enhanced communication skills and C-reactive protein point-of-care testing for respiratory tract infection: 3.5-year follow-up of a cluster randomized trial. *Ann Fam Med.* April 2013;11(2):157–64.
 114. Squires JE, Sullivan K, Eccles MP, Worswick J, Grimshaw JM. Are multifaceted interventions more effective than single-component interventions in changing health-care professionals' behaviours? An overview of systematic reviews. *Implement Sci IS* [Internet]. 6. Oktober 2014;9. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4194373/>
 115. Larsson A, Greig-Pylypczuk R, Huisman A. The state of point-of-care testing: a european perspective. *Ups J Med Sci.* März 2015;120(1):1–10.
 116. Andrews T, Thompson M, Buckley DI, Heneghan C, Deyo R, Redmond N, u. a. Interventions to influence consulting and antibiotic use for acute respiratory tract infections in children: a systematic review and meta-analysis. *PloS One.* 2012;7(1):e30334.
 117. van der Velden AW, Pijpers EJ, Kuyvenhoven MM, Tonkin-Crine SKG, Little P, Verheij TJM. Effectiveness of physician-targeted interventions to improve antibi-

- otic use for respiratory tract infections. *Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract*. Dezember 2012;62(605):e801-807.
118. Thoolen B, Ridder D de, Lensvelt-Mulders G van. Patient-oriented interventions to improve antibiotic prescribing practices in respiratory tract infections: a meta-analysis. *Health Psychol Rev*. 1. März 2012;6(1):92–112.
 119. Spurling GKP, Del Mar CB, Dooley L, Foxlee R, Farley R. Delayed antibiotics for respiratory infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 30. April 2013;(4):CD004417.
 120. Engel MF, Paling FP, Hoepelman AIM, van der Meer V, Oosterheert JJ. Evaluating the evidence for the implementation of C-reactive protein measurement in adult patients with suspected lower respiratory tract infection in primary care: a systematic review. *Fam Pract*. August 2012;29(4):383–93.
 121. Johnson HL, Chiou CC, Cho CT. Applications of acute phase reactants in infectious diseases. *J Microbiol Immunol Infect Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi*. Juni 1999;32(2):73–82.
 122. Vugt SF van, Broekhuizen BDL, Lammens C, Zuithoff NPA, Jong PA de, Coenen S, u. a. Use of serum C reactive protein and procalcitonin concentrations in addition to symptoms and signs to predict pneumonia in patients presenting to primary care with acute cough: diagnostic study. *BMJ*. 30. April 2013;346:f2450.
 123. ECDC, EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ), EMA Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP). ECDC, EFSA and EMA Joint Scientific Opinion on a list of outcome indicators as regards surveillance of antimicrobial resistance and antimicrobial consumption in humans and food-producing animals. *EFSA J* [Internet]. Oktober 2017 [zitiert 20. Januar 2018];15(10). Verfügbar unter: <http://doi.wiley.com/10.2903/j.efsa.2017.5017>
 124. WHOCC - Definition and general considerations [Internet]. [zitiert 20. Januar 2018]. Verfügbar unter: https://www.whocc.no/ddd/definition_and_general_considera/
 125. Summary of the latest data on antibiotic consumption in EU: 2017 [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. 2017 [zitiert 20. Januar 2018]. Verfügbar unter: <http://ecdc.europa.eu/en/publications-data/summary-latest-data-antibiotic-consumption-eu-2017>
 126. Adriaenssens N, Coenen S, Versporten A, Muller A, Minalu G, Faes C, u. a. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient antibiotic use in Europe (1997–2009). *J Antimicrob Chemother*. 1. Dezember 2011;66(suppl_6):vi3-vi12.
 127. Watier L, Cavalié P, Coignard B, Brun-Buisson C. Comparing antibiotic consumption between two European countries: are packages an adequate surrogate for prescriptions?, Comparing antibiotic consumption between two European countries: are packages an adequate surrogate for prescriptions? *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull Eurosurveillance* [Internet]. 16. November 2017 [zitiert 20. Januar 2018];22, 22(46, 46). Verfügbar unter: <http://europepmc.org/abstract/MED/29162212>, <http://europepmc.org/articles/PMC5718399/?report=abstract>

128. Coenen S, Ferech M, Haaijer-Ruskamp FM, Butler CC, Stichele RHV, Verheij TJM, u. a. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): quality indicators for outpatient antibiotic use in Europe. *Qual Saf Health Care*. Dezember 2007;16(6):440–5.
129. Adriaenssens N, Coenen S, Tonkin-Crine S, Verheij TJM, Little P, Goossens H, u. a. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): disease-specific quality indicators for outpatient antibiotic prescribing. *BMJ Qual Saf*. 2011;20(9):764–72.
130. Köchling A, Löffler C, Reinsch S, Hornung A, Böhmer F, Altiner A, u. a. Reduction of antibiotic prescriptions for acute respiratory tract infections in primary care: a systematic review. *Implement Sci*. 20. März 2018;13:47.